



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Rucaparib

Vom 15. August 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	10
4. Verfahrensablauf .....	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	16
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>19</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung .....	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung .....	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>20</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1 Stellungnahme der Clovis Oncology Germany GmbH .....	28
5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	74

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	79
5.4	Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO .....	83
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	101
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>110</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	110
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	130

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rucaparib ist der 1. März 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Februar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Rucaparib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca®) gemäß Fachinformation**

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Monotherapie mit Topotecan *oder* Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD)

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Gemäß Zulassungsstatus kommen Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Melphalan, Topotecan, Trabectedin (in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin) und Treosulfan in Betracht.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platin sensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platin sensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.

Leitlinien empfehlen übereinstimmend, Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit einer weiteren platinhaltigen Chemotherapie zu behandeln. Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Rucaparib jedoch ausschließlich Patientinnen umfasst, welche eine weitere platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, kommt eine Re-Therapie mit Carboplatin nicht in Betracht.

Für Patientinnen, für die eine weitere platinbasierte Behandlung keine Option darstellt, wird in den Leitlinien primär eine Monochemotherapie empfohlen. Kombinationstherapien werden aufgrund erhöhter Toxizität hingegen kritisch diskutiert. Hierbei liegt insbesondere für eine Monotherapie mit den Wirkstoffen Paclitaxel, Topotecan, Gemcitabin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) Evidenz vor.

Gemcitabin ist jedoch ausschließlich in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv zugelassen. Die Zulassung von Paclitaxel umfasst nur Patienten in der „Second-Line“. Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen die Wirkstoffe Gemcitabin und Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht infrage.

Eine weitere in den Leitlinien aufgeführte Behandlungsoption für platin sensitive Patientinnen stellt eine Therapie mit Trabectedin in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) dar. Die Kombinationstherapie zeigt in der pivotalen Studie OVA-301 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Trabectedin in Kombination mit PLD jedoch nur einen Vorteil im Gesamtüberleben für partiell-sensitive Patientinnen. Diese Subpopulation umfasst jedoch nicht das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet von Rucaparib. Für die Gesamtpopulation der Studie OVA-301 konnte weder ein Vorteil im Gesamtüberleben noch ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden.

Weiterhin lässt sich nicht ableiten, dass eine Monotherapie mit Topotecan einer Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) regelhaft zu präferieren ist.

Im Ergebnis hat der G-BA deshalb eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) als zweckmäßige Vergleichstherapien für Rucaparib im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.

Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rubraca mit dem Wirkstoff Rucaparib.

Rubraca wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte zum Nachweis des Zusatznutzens einen deskriptiven Vergleich zwischen einer Wirksamkeitsanalyse basierend auf den Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 sowie Daten aus zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Dabei ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegen jedoch aufgrund methodischer Mängel und schwacher Datenlage Unsicherheiten und Unklarheiten vor.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca® (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topotecan	an Tag 1 - 5, gefolgt von einer mind. 16-tägigen Behandlungspause	17	5	85
Doxorubicin PEG- liposomal (PLD)	1 x alle 4 Wochen	13	1	13

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topotecan	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF	2,85 mg	1 x 3 mg / 3 ml	85	85 x 3 mg
Doxorubicin PEG- liposomal (PLD)	50 mg/m <sup>2</sup> KOF	95 mg	2 x 50 mg / 25 ml	13	26 x 50 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	60 FTA	4.647,57 €	1,77 €	262,15 €	4.383,65 €

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topotecan	1 IFK	236,13 €	1,77 €	10,68 €	223,68 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	1 IFK	1877,59 €	1,77 €	103,96 €	1771,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Absatz 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rucaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2019 31. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien, mit BRCA-Mutationen)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 30.09.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:**

## Rucaparib

Beschluss vom: 15. August 2019  
In Kraft getreten am: 15. August 2019  
BAnz AT 08.10.2019 B5

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Mai 2018):**

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Monotherapie mit Topotecan *oder* Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

≤ ca. 95 Patientinnen

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca® (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	106.668,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Topotecan	19.012,80 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	46.068,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	17	6.885 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1.053 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Rucaparib  
(nach mindestens zwei Vortherapien, mit BRCA-Mutationen)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BANz AT 30.09.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rucaparib wie folgt ergänzt:

### **Rucaparib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Mai 2018):

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Monotherapie mit Topotecan oder Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

≤ ca. 95 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca® (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	106 668,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Topotecan	19 012,80 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	46 068,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	17	6 885 €
Doxorubicin PEG-liposomal (PLD)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €

#### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Februar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Rucaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien, mit BRCA-Mutationen)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rucaparib
- **Handelsname:** Rubraca®
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Clovis Oncology Germany GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-03-01-D-438)

#### Modul 1

(PDF 420,0 kB)

#### Modul 2

(PDF 456,0 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,0 MB)

#### Modul 4

(PDF 5,6 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,7 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rucaparib (Rubraca®)

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/445/>

03.06.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien, mit BRCA-Mutationen) - Gemeinsame platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist:

- Eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

Stand der Information: September 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2019 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 280,5 kB)

Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2019
  - Mündliche Anhörung: 09.07.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,5 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rucaparib - 2019-03-01-D-438*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.07.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

##### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2019 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/445/>

03.06.2019 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Juli 2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Rucaparib

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Clovis Oncology Germany GmbH	24.06.2019
Roche Pharma AG	19.06.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2019
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	24.06.2019
AstraZeneca GmbH	24.06.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Clovis Oncology Germany GmbH						
Friedmann, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Schönermark, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lipus, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Julian, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Merens, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Specht, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
TESARO Bio Germany GmbH						
Haddad, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Borchardt-Wagner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Clovis Oncology Germany GmbH**

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Rucaparib, Rubraca®
Stellungnahme von	Clovis Oncology Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme von Clovis Oncology Germany GmbH (von nun an Clovis Oncology) bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) zur Behandlung von Ovarialkarzinomen, die am 3. Juni 2019 auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht wurde.</p> <p><b>Einführung</b></p> <p>Im Mai 2018 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) - Inhibitor Rucaparib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, unter bedingten Konditionen zugelassen. Im Januar 2019 folgte die Zulassung als Type-II Variation für Rucaparib, indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).</p> <p>Rucaparib wird von Clovis Oncology, einem in 2009 gegründeten Biotechnologieunternehmen, vermarktet und ist das erste Produkt des Unternehmens mit US FDA und EMA Zulassung. Beide Indikationen wurden gemeinsam im März 2019 beim G-BA zur Nutzenbewertung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Anmerkungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach §35a SGB V eingereicht.</p> <p><b>Der therapeutische Wert von PARP-Inhibitoren</b></p> <p>Das Ovarialkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung hohen Schweregrades, die aufgrund der anfänglich unspezifischen Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dabei für die Patientinnen zwischen 20 und 40% (1, 2). Aufgrund der dynamischen Entwicklung im Therapiegebiet des Ovarialkarzinoms kam es innerhalb der letzten zwei Jahre zu Anpassungen des Therapiestandards. Dieser Wandel wird besonders in den deutschen Leitlinienempfehlungen, die erst im Januar 2019 aktualisiert und veröffentlicht wurden, und auf die darin verwiesenen therapeutischen Möglichkeiten für das Ovarialkarzinom ersichtlich (3, 4). Im Anwendungsgebiet stellen (Platin-basierte) Chemotherapien die bisher allgemeingültige Standardbehandlungsoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar, während „beobachtendes Abwarten“ in der Erhaltungstherapie, d.h. in den therapiefreien Intervallen, größtenteils indiziert war. Chemotherapien sind allerdings aufgrund ihres unspezifischen Wirkmechanismus mit starken Nebenwirkungen und mit großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Chemotherapien werden aufgrund der (kumulativen) Toxizitäten, Hypersensitivitäten und einem stetigen Wirksamkeitsverlust im Verlauf der Krankheit und der zunehmenden Anzahl an Folgetherapien immer weiter limitiert (5, 6). Folglich besteht sowohl bei der Rezidivtherapie als auch Erhaltungstherapie noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit handhabbaren</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen und einer hohen Wirksamkeit.</p> <p><i>Erhaltungstherapie (Indikation B):</i></p> <p>Die Durchführung einer Erhaltungstherapie stellt eine elementare Möglichkeit dar, die Zeit bis zum nächsten Progress und damit der nächsten Folgetherapie sowie das Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant zu verlängern. In den letzten Jahren wurden für die Patientinnen neue Therapiemöglichkeiten eingeführt. Neue Erkenntnisse in der Pathomechanik der Krankheit und Indikationserweiterungen haben dazu beigetragen einen grundlegenden Wandel der bisher vorherrschenden therapeutischen Logik herbeizuführen. Die bisher geltende Praxis, Patientinnen nach einer Rezidivtherapie in eine palliative Situation des „beobachtenden Abwartens“ zu entlassen, wurde abgelöst. Stattdessen wird in den Leitlinien eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren, zu denen auch Rucaparib gehört, empfohlen. Ziel ist, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten (Chemo-)therapie und damit das Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant zu verlängern. Dieser neue Therapiealgorithmus gibt den Patientinnen die Möglichkeit, das chemotherapiefreie Intervall und damit eine stabile Erkrankung solange wie möglich aufrechtzuerhalten. Daraus entsteht für die Nutzenbewertung ein methodisches Dilemma, da nunmehr eine nicht vorhandene Behandlung („watchful waiting“) mit einer aktiven Therapie verglichen werden muss.</p> <p>In der Erhaltungstherapie stand mit der Markteinführung des PARP-Inhibitors Olaparib (EMA Zulassung seit 2014) erstmals eine gerichtete Behandlungsmöglichkeit des Ovarialkarzinoms neben dem „beobachtenden Abwarten“ zur Verfügung. Laut der aktuellen S3-</p>	<p>In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinie soll „bei Patientinnen mit Rezidiv eines <i>high-grade</i> Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie [...] eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.“ Patientinnen können dabei mittlerweile eine Erhaltungstherapie mit den PARP-Inhibitoren Niraparib (300mg/d) oder Olaparib (Tabletten 600mg/d) oder Rucaparib (1.200mg/d) erhalten. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz erfolgen (4). Damit lösen PARP-Inhibitoren laut deutscher Leitlinie offiziell als neuer Therapiestandard in der Erhaltungstherapie das beobachtende Abwarten ab (3).</p> <p>Insbesondere für das Gesamtüberleben konnten PARP-Inhibitoren, im Speziellen Olaparib (Lynparza®), zeigen, dass eine aktive Erhaltungstherapie einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem beobachtenden Abwarten besitzt. In der Nutzenbewertung von Olaparib geht der G-BA von einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer aus und erkennt den therapeutischen Wert von PARP-Inhibitoren an, mit Verweis auf den positiven Effekt den die Therapie auf das Gesamtüberleben der Betroffenen hat (7, 8).</p> <p>Mit Rucaparib steht nun ein neuer PARP-Inhibitor für Patientinnen mit Ovarialkarzinom als Erhaltungstherapie zur Verfügung. Rucaparib weist aufgrund seiner Eigenschaften ein anderes Sicherheits-/Tolerabilitätsprofil als vergleichbare Therapien in der Indikation auf und stellt insbesondere auch vor diesem Hintergrund eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt zeigen die intermediären Auswertungen zum progressionsfreien Überleben (PFS) und der Zeit bis zu einer weiteren Folgetherapie (meist platinhaltiger Chemotherapien) (TFST) signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bis zu einem ersten Progress betrug für Patientinnen unter Rucaparib 10,8 Monate (95%-KI [8,3; 11,4]) und für mit Placebo behandelte Patientinnen 5,4 Monate (95%-KI [5,3; 5,5]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib (HR 0,365; 95%-KI [0,296; 0,451]; <math>p &lt; 0,0001</math>) und ging mit einer Risikoreduktion für Tod oder eine Krankheitsprogression oder Tod von ca. 63% einher. Ebenso konnte ein medianes Gesamtüberleben von 29,6 Monaten für Rucaparib gezeigt werden, mit einem numerischen Vorteil gegenüber der Placebo-Behandlung im Hazard Ratio. Obwohl eine aktive Therapie verglichen mit einem passiven Abwarten naturgemäß mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann, konnte bereits ein Zusatznutzen für PARP-Inhibitoren aufgrund von langfristigen OS-Daten durch den G-BA bestätigt werden (7). Vor diesem Hintergrund leitete das IQWiG noch keinen Zusatznutzen für Rucaparib ab, da die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht aussagekräftig sind (9). An den Daten aus der vorliegenden RCT ARIEL 3 lassen sich jedoch bereits statistisch signifikante Vorteile im Bereich des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie ablesen, die, aus Sicht von Clovis Oncology, den positiven Trend im Bereich Gesamtüberleben unterstützen. Zum Zeitpunkt des 3. Juni 2019 ist bekannt, dass 290 Patientinnen, also insgesamt 51,4% der Patientinnen, bereits verstorben sind. Im Vergleich dazu betrug das OS im April 2017 erst 22% und im Dezember 2017 30%. Die finalen OS-Daten bleiben weiterhin verblindet und werden abschließend nach dem Erreichen der 70%-Eventrate ausgelesen und für das finale OS ausgewertet werden.</p> <p><i>Rezidivtherapie (Indikation A):</i></p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Rezidivtherapie ist Rucaparib als erster PARP-Inhibitor und damit als erstes Produkt seiner Klasse seit Mai 2018 zur Behandlung des rezidivierten, platinsensitiven Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit BRCA-Mutation durch die EMA zugelassen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann „bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltigen Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, [...] eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.“, wobei explizit Rucaparib als alleinige Therapie mit Zulassung genannt wird (4).</p> <p>Rucaparib stellt in dieser Indikation eine zielgerichtete therapeutische Möglichkeit dar, die bei guter Verträglichkeit eine wirksame Reduktion der Tumorlast erlaubt. So deckt Rucaparib speziell den therapeutischen Bedarf von Patientinnen mit rezidiviertem, <i>high-grade</i> Ovarialkarzinom, die aufgrund eines stetigen Wirksamkeitsverlusts Platin-basierter Therapien, Platin-assoziiertes Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen keine weitere Platin-basierte Therapie tolerieren oder diese aus persönlichen Gründen ausschließen.</p> <p>Der Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms verdeutlicht sich also neben publizierten Meinungen (10, 11) ganz konkret anhand der neuen Leitlinie und in dem am 15. Mai 2019 veröffentlichte Konsensus Paper (3, 4). Insbesondere in der Erhaltungstherapie wird eine Therapiepause (beobachtendes Abwarten) als <i>Standard of care</i> bei einem platin-sensitiven <i>high-grade</i> Ovarialkarzinom, das vollständig oder partiell auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht, aufgrund der positiven und weiterhin vielversprechenden Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben abgelöst</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch die Empfehlung, allen geeigneten Patientinnen eine aktive Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren, wie bspw. Rucaparib, anzubieten (4).</p> <p><b>Bisherige Datenlage und Ausblick</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Erhaltungstherapie (Indikation B) wurde die ARIEL 3, eine fortlaufende, multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Rucaparib als Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Chemotherapie bei platin sensitiven Patientinnen mit <i>high-grade</i> serösem oder endometrischem, epitheliale Ovarial-, Eierleiter- oder primärem Peritonealkarzinom, herangezogen.</p> <p>Ein Datenschnitt erfolgte am 15. April 2017, ein weiterer Datenschnitt für die Evaluierung der Zeit bis zu einem zweiten Progress (PFS2) und für die Evaluierung der Sicherheit/ Verträglichkeit erfolgte am 31. Dezember 2017, die Studie ist weiterhin fortlaufend. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde im Studienprotokoll die Zeit bis zu einem ersten Krankheitsprogress, festgestellt durch den Prüfarzt (invPFS) nach RECIST v1.1, gewählt. Als weitere Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, irrPFS, PFS2, TFST, TSST, CFI, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Sicherheit/ Verträglichkeit definiert.</p> <p>Die erste Patientin wurde am 7. April 2014 und die letzte Patientin am 19. Juli 2016 in die jeweiligen Studienarme der ARIEL 3 randomisiert. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 31. Dezember 2017 befanden sich 36,8% der Rucaparib-behandelten Patientinnen und 9% der Placebo-Patientinnen bereits über 12 Monate in Behandlung und</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen lag bei 40 Monaten, bei einer Gesamtdauer der Studie von 44 Monaten zu diesem Zeitpunkt.</p> <p>Im Rahmen unserer Verpflichtungen gegenüber der <i>marketing authority</i> stellen wir als Unternehmer der EMA regelmäßige Periodic Safety Update Reports (PSUR) zur Verfügung, die zuletzt im November 2018 überprüft wurden. Hier ist anzumerken, dass die Erneuerung genehmigt wurde, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Rucaparib weiterhin positiv ist, Rucaparib ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und keine neuen Bedenken festgestellt wurden. Neben den regelmäßigen Updates für die EMA, sind für die Erhaltungstherapie mit Rucaparib die finalen Studienergebnisse zum Gesamtüberleben von ARIEL 3 ausstehend, deren Einreichung bei der EMA derzeit für den 31. Dezember 2022 geplant ist (12). Stand Juni 2019 habe sich mehr als 3.500 Patientinnen in eine Rucaparib-Behandlung begeben, seitdem das Medikament im Dezember 2016 in den USA initial gelauncht wurde.</p> <p>Betrachtet man die bis dato unreifen Daten für das Gesamtüberleben für die ARIEL 3 Studie im Hinblick auf die bereits erreichten positiven Effekte einer PARP-Inhibitor Erhaltungstherapie (Olaparib, Studie19), ist davon auszugehen, dass auch Rucaparib einen positiven Vorteil für das Gesamtüberleben der Patientinnen erreichen kann (8). Insbesondere, da die ARIEL 3 Studie die insgesamte OS-Beobachtungsdauer der Olaparib Studien erst noch erreichen wird. Wir bestätigen, dass sich von den derzeit noch lebenden und in aktiver Behandlung befindlichen Patientinnen, 38 Patientinnen in Rucaparib-Behandlung befinden und lediglich eine Patientin unter Placebo noch keinen Progress oder eine Toxizität erlitten haben, seitdem sie in die</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie eingeschlossen wurden. Die Gesamtüberlebensdaten bleiben verblindet nach der primären Endpunktanalyse. Derzeit kann man davon ausgehen, dass sich diese Patientinnen bereits mindestens 35 Monate in Behandlung befinden, da die letzte Patientin am 19. Juli 2016 in die Studie aufgenommen wurde. Die ARIEL 3 Studie wird, wie <i>a priori</i> geplant, erst zum Zeitpunkt des Erreichens der 70% Eventrate entblindet und final ausgewertet werden.</p> <p>Für die Rezidivtherapie wurden für die Bewertung des Zusatznutzens die pivotalen Zulassungsstudien ARIEL 2 (Datenschnitt vom 29. Februar 2016) und Studie 10 Teil 2A (Datenschnitt vom 30. November 2015) verwendet, sowie eine integrierte Wirksamkeitsanalyse (IEA; Datenschnitt vom 10. April 2017). Zusätzlich wurde im Dossier ein deskriptiver Vergleich von Rucaparib gegenüber der Monotherapie mit Topotecan bzw. PLD basierend auf der IEA und zwei weiteren Studien (Gordon et al. (13) und Kaye et al. (14)) dargestellt.</p> <p>Ein neuer Datenschnitt vom 29. April 2016 der ARIEL 2 und Studie 10 wurde nach Einreichung des Dossiers verfügbar und wird im Rahmen dieser Stellungnahme im nachfolgenden Abschnitt eingereicht. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des neuen Datenschnitts die bereits im Dossier dargestellten Ergebnisse, sodass keine Änderung bei der Ableitung des Zusatznutzens gemäß Dossier erforderlich ist.</p>	
<b>Indikation A: Aktualisierte Datenlage</b>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Clovis Oncology Inc. hat am 19. Dezember 2016 die US FDA Zulassung für den Wirkstoff Rucaparib für die Behandlung von erwachsenen Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation, die mit zwei oder mehr vorherigen Chemotherapielinien behandelt wurden, erhalten. Die EMA Zulassung folgte am 23. Mai 2018.</p> <p>Für die Zulassungen wurden Studiendaten der ARIEL 2 und Studie 10 als Evidenzgrundlage eingereicht. Die <i>a priori</i> geplanten Datenschnitte für die zwei Studien erfolgten am 29. Februar 2016 für die ARIEL 2 (Studienbericht vom 3. Juni 2016) und am 30 November 2015 für die Studie 10 Phase 2A (Studienbericht vom 24. Mai 2016). Diese Studienberichte bildeten die Grundlage für die Zulassung bei der FDA.</p> <p>Für die Zulassung bei der EMA wurden zwei aktualisierte Datenschnitte als Evidenzgrundlage eingereicht. Diese Datenschnitte erfolgten, um der EMA die neuesten Daten zukommen zu lassen, die zu diesem Zeitpunkt generiert werden konnten. Beide Datenschnitte erfolgten wenige Monate nach den ersten <i>a priori</i> geplanten Datenschnitten. Am 29. April 2016 (Studienbericht vom 11. Oktober 2016) wurde ein Datenschnitt für die ARIEL 2 vorgenommen, für Studie 10 erfolgte ein weiterer Datenschnitt am 29. April 2016 (Studienbericht vom 3. Oktober 2016).</p> <p>Clovis Oncology hat für die Nutzenbewertung von Rucaparib in der Indikation A initial die <i>a priori</i>-definierten Datenschnitte für das Dossier herangezogen. Aufgrund der Verfügbarkeit der aktualisierten Studienberichte, reichen wir in Absprache mit dem G-BA die aktualisierten Studienergebnisse zu den im Dossier präsentierten</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkten im Zuge des Stellungnahmeverfahrens in einem separaten Dokument und den Primärquellen ein. Aufgrund des geringen Abstands zwischen dem initialen und dem aktualisierten Datenschnitt von zwei Monaten für die ARIEL 2 und fünf Monaten für die Studie 10, konnten keine nennenswerten Unterschiede bei der Sicherheit und Verträglichkeit oder der Mortalität festgestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten des IQWiG-Berichts Nr. 775 (Auftrag A19-23)</b>  <b>Indikation B, Erhaltungstherapie</b></p>		
<p>S.16, 25-30</p> <p>S.40, 16-20</p>	<p>Das IQWiG bezieht sich auf die geplante Nachbeobachtung in der Studie ARIEL 3 und die daraus resultierende potenziell hohe informative Zensierung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen aufgrund der limitierten Beobachtungszeiten.</p> <p><b>Zitate:</b></p> <p>"Die Beobachtungszeiten für die in der Studie ARIEL-3 erhobenen Endpunkte sind abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben und einzelner spezifischer UEs systematisch verkürzt, da die Erhebung lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) vorgesehen war. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden."</p> <p>„Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden lediglich bis 28 Tage nach Behandlungsende erhoben und die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie ARIEL-3 erfolgen aufgrund von Krankheitsprogression (ca. 72 % im Rucaparib-Arm und ca. 91 % im Placeboarm), wobei die Krankheitsprogression signifikant früher im Placeboarm auftritt. Dieser Abbruchgrund ist potenziell</p>	<p>In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40, 24-27;	<p>informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte.“</p> <p>„Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und der Endpunkte zu spezifischen UEs aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft. "</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der Einschätzung des IQWiG stimmt Clovis Oncology prinzipiell zu, da aufgrund der informativen Zensierung die Kaplan-Meier Plots nicht interpretiert und auch die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht bestimmt werden können, muss das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft werden. Das Cox-Modell und insbesondere die Schätzung des Hazard Ratio ist davon jedoch nicht betroffen. Das Studiendesign und die darin festgelegte Beobachtungsdauer stellen dabei ein standardisiertes Vorgehen bei onkologischen Erkrankungen dar und weiterführende Informationen wurden in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und den regulatorischen Anforderungen nicht aufgenommen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Anpassungen des IQWIGs werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.14, 33-35</p> <p>S.38, 33-35</p> <p>S.47, 3-8</p>	<p>Das IQWiG bezieht sich auf die Limitationen bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der ARIEL 3 Studie und die daraus resultierende hohe Verzerrung.</p> <p><b>Zitate:</b></p> <p>"Die eingeschlossene Studie ARIEL-3 war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studie ist dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet."</p> <p>"Die Studie ARIEL-3 wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt."</p> <p>"Abweichend vom pU wurde die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung insgesamt als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist dadurch begründet, dass die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) in der eingeschlossenen Studie ARIEL-3 insgesamt für alle Endpunkte zu einer niedrigen Aussagesicherheit führen."</p>	<p>In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b> In Anbetracht der Operationalisierung des "beobachtenden Abwartens", wird der Begründung des IQWiG zugestimmt, dass aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die limitierte Deckungsgleichheit der Placebo-Kontrolle und des beobachtenden Abwartens eine Anpassung der Aussagesicherheit der ARIEL 3 Studie vorgenommen werden kann und in der Gesamtheit lediglich von einem "Anhaltspunkt" ausgegangen wird. Wie auch das IQWiG sehen wir den Placebo-Arm der ARIEL 3 Studie als repräsentative Kontrolle, im Sinne des beobachtenden Abwartens, um einen Zusatznutzen für Rucaparib in diesem Anwendungsgebiet ableiten zu können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Anpassungen vom IQWiG werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.</p>	
S.15, 11-25	<p>Das IQWiG bezieht sich auf die Definition und Operationalisierung des beobachtenden Abwartens und die Annäherung des Placebo-Arms der ARIEL 3 an beobachtendes Abwarten als zVT.</p> <p><b>Zitate:</b> "Demgegenüber ist als Annäherung an Beobachtendes Abwarten</p>	In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, 20-27	<p>zu werten, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression (diagnostiziert mittels Bildgebung) deutlich vor dem Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie lag. [So betrug im Rucaparib-Arm die Zeitdauer bis zum Erreichen des primären Endpunkts PFS im Median 10,8 Monate, während die Zeitdauer bis zur Einleitung der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung im Median 12,5 Monate betrug. Im Placeboarm betrug die Zeitdauer bis zum Erreichen des primären Endpunkts PFS im Median 5,4 Monate, während die Zeit bis zur Einleitung der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung im Median 7,4 Monate betrug.] Insgesamt lag also zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung und der Einleitung einer Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen eine Zeitspanne von etwa 2 Monaten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Informationen darüber, inwiefern die Einleitung einer Folgetherapie an das Vorliegen von Krankheitssymptomatik geknüpft war."</p> <p>„Die S3-Leitlinie empfiehlt dazu im Kern eine symptomorientierte Herangehensweise ohne regelmäßige Untersuchungsintervalle. Von einer routinemäßigen apparativen Diagnostik und Markerbestimmung wird bei symptomfreien Patientinnen abgeraten. Stattdessen wird eine körperliche und gynäkologische Untersuchung empfohlen. Ist dennoch bei asymptomatischen</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen ein erhöhter Cancer-Antigen-125 (CA-125)-Spiegel gemessen worden, soll dieser nicht ausschlaggebend für die Diagnose eines Rezidivs sein, sondern in Absprache mit der Patientin über weitere Diagnostik entschieden werden.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Basierend auf der vorgelegten Evidenz hat das IQWiG korrekt wiedergegeben, dass nachdem bei einer Patientin ein Progress festgestellt wurde, sowohl in der Placebo-Gruppe wie auch in der Rucaparib-Gruppe durchschnittlich 2 Monate lagen, bis eine andere Folgetherapie (der größte Anteil an Patientinnen in beiden Gruppen erhielt eine platinbasierte Chemotherapie) initiiert wurde. Diese Spanne entspricht dabei, nach Auffassung von Clovis Oncology, dem Zeitraum, den die betroffenen Patientinnen und behandelnden Ärzte nahezu regelmäßig benötigen, um den Krankheitsprogress zu bestätigen und eine entsprechende Beratung über die möglichen Folgetherapien aufzuzeigen und sich patientenindividuell über die optimale nachfolgende Behandlung zu entscheiden. Innerhalb dieser 2 Monate ist demnach davon auszugehen, dass eine patientenindividuelle Entscheidungsphase über das weitere Vorgehen stattfindet, bevor die Patientinnen in die erneuten, durchaus belastenden Therapiezyklen (Rezidivtherapien) einsteigen.</p> <p>Des Weiteren stimmen wir der Aussage des IQWiG zu, dass die Feststellung eines Progresses nicht rein auf Basis der radiologischen Scans getroffen wurde. Vielmehr wurde bei den</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienvisiten durch den Prüfarzt ein ganzheitliches klinisches Bild über den Zustand der Patientinnen gewonnen und mit in die Beurteilung einer Progressfeststellung aufgenommen. Neben den Angaben über die Patientenhistorie und die körperlichen Untersuchungen wurde bei jeder Visite der CA-125 Spiegel überprüft, sodass dem Prüfarzt Veränderungen bekannt waren und diese in die Beurteilung der radiologischen Scans einfließen konnten. In den Leitlinien wird bei asymptomatischen Patientinnen bei Rezidivverdacht, der auf einem erhöhten CA-125-Wert begründet ist, empfohlen, dass weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin zu diskutieren. Nach einer anfänglichen Symptomatik sind gynäkologische Untersuchungen und auch apparative Maßnahmen in den Leitlinien festgehalten, die in die Diagnostik mit einbezogen werden sollen. Das Vorgehen der Prüfarzte in den Studienvisiten orientierte sich demnach an den deutschen Leitlinienempfehlungen (4), jedoch in regelmäßigen und geplanten Abständen der Visiten <i>per protocol</i>.</p> <p>Auf Basis dieser Einschätzung lassen sich auch die Abweichungen zwischen dem investigator-assessed PFS (invPFS) und independent radiology reviewed PFS (irrPFS) erklären, da der Prüfarzt gegenüber den unabhängigen Ärzten ein breiteres Bild über den physischen und psychischen Zustand der Patientinnen besitzt. Die Daten zeigen, dass der Prüfarzt (invPFS) den Beginn eines Progresses zeitlich früher erkannte und dokumentierte als die unabhängigen Reviewer (irrPFS). Die vorgelegte Evidenz unterstützt demnach die Einschätzung des IQWiG und dies erklärt zudem die vorliegende Differenz zwischen den ergänzenden</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysen zum irrPFS und invPFS.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Anpassungen vom IQWiG werden angenommen und keine weiteren Änderungen vorgeschlagen.</p>	
S.14, 5-9	<p>Das IQWiG begründet die „bedingte Zulassung“ durch die EMA für den Wirkstoff Rucaparib in der Indikation der Erhaltungstherapie darin, dass diese rein auf Basis der positiven Effekte für den Endpunkt PFS, jedoch ohne Berücksichtigung reifer Daten für das Gesamtüberleben, erteilt wurde.</p> <p><b>Zitat:</b> „Da die European Medicines Agency (EMA) die Auswertungen für das Gesamtüberleben aus dem Datenschnitt vom 15.04.2017 aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patientinnen als nicht aussagekräftig einschätzt und positive Effekte maßgeblich auf den Endpunkt PFS beschränkt waren, wurde für Rucaparib eine bedingte Zulassung erteilt. Der pU erhielt die Auflage, Daten aus der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorzulegen, auf deren Basis dann eine endgültige Beurteilung erfolgen soll. Dieses Vorgehen entspricht Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO)- Konsenskonferenz von 2017. Demnach sind Ergebnisse zum PFS stets gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten</p>	In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten zu interpretieren [6]. Die alleinige Betrachtung von Ergebnissen zum PFS wird hingegen als nicht sachgerecht bewertet."</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>"The European Commission granted a Conditional Marketing Authorization (CMA) for oral rucaparib as monotherapy treatment of adult patients with platinum sensitive, relapsed or progressive, breast cancer gene (BRCA) mutated (germline and/or somatic), high-grade epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC), or primary peritoneal cancer (PPC), who have been treated with two or more prior lines of platinum-based chemotherapy, and who are unable to tolerate further platinum based chemotherapy in May 2018." (12) Die bedingte Zulassung EMA basiert primär auf den vorgelegten Ergebnissen für Rucaparib als Rezidivtherapie (15).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Aussage des IQWiG gibt den Bezug für die Gründe der bedingten Zulassung nicht korrekt wieder. Es sind jedoch keine Änderungen erforderlich.</p>	



Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hingegen als nicht sachgerecht bewertet."</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der finale Datenschnitt der ARIEL 3 Studie ist eine eventgetriebene Auswertung zum Gesamtüberleben und steht an, wenn 70% der Studienpatientinnen verstorben sind. Die finale Analyse wird derzeit im Jahr 2022 erwartet (12). Die bisher hohe Anzahl an zensierten Patienten geht damit einher, dass zum Zeitpunkt des präsentierten Datenschnitts mehr als 30% der Patientinnen noch am Leben war und daher dieser Anteil bei der Auswertung des intermediären Datenschnitts zensiert wurde.</p> <p>Da es sich bei der ARIEL 3 um eine laufende Studie handelt, werden fortlaufend Daten zum Gesamtüberleben gesammelt. Die letzte Patientin wurde im Juli 2016 in die ARIEL 3 eingeschlossen. 39 Patientinnen befanden sich am 3.Juni 2019 noch in Studienbehandlung, davon 38 Patientinnen mit Rucaparib and 1 Patientin mit Placebo, 290 Patientinnen waren zum Zeitpunkt 3. Juni 2019 verstorben, weitere 235 wiederum befinden sich in der Langzeitbeobachtung von insgesamt 274 Patientinnen, die derzeit noch am Leben sind. Die bisher unreifen Daten für das Gesamtüberleben, verursacht durch die hohe Anzahl an Patientinnen, die seit 2016 von der Teilnahme an der ARIEL 3 Studie profitieren und noch am Leben sind, spiegeln den langfristigen Nutzen wider. Wir gehen davon aus, dass dieser Effekt durch die Erhaltungstherapie mit Rucaparib erzielt wurde. Dabei hat eine signifikante Anzahl von Patientinnen das mediane OS von</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>70% noch nicht erreicht. Derzeit ist der Wert von 51,4% mit 290 verstorbenen Patientinnen erreicht.</p> <p>Die noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben hatten zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (April 2017) noch keine statistische Signifikanz erreicht, der positive Trend zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib ist allerdings erkennbar durch die oben genannten Daten vom 3. Juni 2019.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Clovis Oncology bestätigt die Aussagen des IQWiG hinsichtlich der derzeitig noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben in der ARIEL 3 Studie und geht ebenso davon aus, dass auf Basis der finalen OS Daten eine aussagekräftigere Interpretation der Gesamtergebnisse ermöglicht wird. Weitere Änderungen sind nicht vorzunehmen.</p>	
S.41, 18-20	<p>Das IQWiG begründet in der Nutzenbewertung, warum die präsentierten Endpunkte zum progressionsfreien Überleben 1 und 2 aufgrund der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant anzuerkennen sind.</p> <p><b>Zitate:</b></p> <p>"In der vorliegenden Operationalisierung wird das PFS1 somit nicht als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt wird nicht für die</p>	In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.



Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne eine wesentliche Minderung der Lebensqualität in Kauf nehmen zu müssen. Dabei vertreten wir die Meinung, dass ein verlängertes PFS als eine für die Patientin relevante Größe angesehen werden sollte. In der auswegarmen und belastenden Situation des Ovarialkarzinoms, stellt ein erneuter Progress der Erkrankung, der in stetig kürzer werdenden Abständen zu den vorherigen Therapien eintritt, eine wesentliche Belastung für die Betroffenen und auch Angehörigen dar. Die Entscheidung für die Initialisierung einer erneuten Folgetherapie bedeutet einen belastenden Schritt im Leben der Patientinnen. Ein früherer Beginn einer Folgetherapie ist nach gegenwärtiger Datenlage nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden, sondern führt vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität (4). Die Verlängerung progressionsfreier Intervalle zwischen den verschiedenen Chemotherapien ist für die Patientinnen von größter Bedeutung, da die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie, einschließlich der damit assoziierten Belastungen, verzögert wird. Neben der Reduktion der notwendig werdenden Chemotherapielinien im Leben der Patientinnen, wird zudem das Ansprechen auf nachfolgende Behandlungen maßgeblich durch das progressionsfreie Intervall nach der vorangegangenen Behandlung beeinflusst (4, 16). Demnach besitzt die verbleibende Zeit zwischen einer Zweitlinientherapie und einem Progress eine hohe psychologische und klinische Bedeutung.</p> <p>Angesichts der hohen Krankheitslast und der Unheilbarkeit des rezidivierten Ovarialkarzinoms, was für die Patientinnen eine lebenslange Wiederkehr der Krankheit und eine stetige Belastung</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch Folgetherapien bedeutet, sind progressions- und chemotherapiefreie Intervalle für die Patientinnen von hohem Wert. Aufgrund der anfänglich unspezifischen Symptomatik wird ein erneuter Progress häufig erst in weiter fortgeschrittenen Stadien erkannt, wenn sich der Tumor bereits weiter ausgebreitet hat.</p> <p>Wenngleich zur Entscheidung über die Initiierung einer Folgetherapie ebenso der symptomatische Krankheitszustand betrachtet wird, ist der Beginn einer Folgetherapie ohne einen zuvor radiologisch bestätigten Progress in der klinischen Versorgungsrealität undenkbar. Hier vertreten wir ebenso die unterstützende Auffassung, dass Progress-bedingt auftretende Symptome nicht immer leicht von therapieassoziierten Nebenwirkungen differenziert werden können, und eine nachfolgende Therapie meist nicht rein auf Basis der Symptomatik initiiert werden kann.</p> <p>Der Beginn einer erneuten Chemotherapie, in Form einer meist hoch zytotoxischen Kombinationstherapie, ist für die Patientinnen mit einer abermaligen Belastung durch teilstationäre Infusionsbehandlungen, die Notwendigkeit von Voruntersuchungen und vor allem mit den assoziierten Nebenwirkungen verbunden. Entsprechend sind neben dem progressionsfreien Überleben auch die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie und das chemotherapiefreie Intervall hoch relevant und eindeutig als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Die Bestimmung einer Krankheitsprogression für die Operationalisierung PFS2 erfolgte ebenso wie das PFS1 nicht</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschränkt auf einem Kriterium, sondern auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST, auf Basis eines erhöhten CA-125-Spiegels oder aufgrund von (nicht näher definierter) Symptomatik. Die Zeit bis zur zweiten Progression stellt dabei einen unterstützenden Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS1 dar und erlaubt festzustellen, ob der therapeutische Nutzen von fortwährender Bedeutung über die erste Progression hinaus bis hin zu nachfolgenden Therapielinien ist. Entsprechend wird PFS2 als klinisch bedeutsamer intermediärer Endpunkt betrachtet, welcher einen Zusammenhang zwischen PFS, der Prognose und dem Gesamtüberleben der Patientinnen herstellen kann.</p> <p>Obwohl die Symptome in der ARIEL 3 nicht explizit dokumentiert wurden, basiert die Umsetzung dieses Endpunktes und die Entscheidung, ob ein Progress vorliegt oder nicht, dennoch nicht allein auf der bildgebenden Methodik. Bei jeder Visite wurden die Patientinnen sorgfältig untersucht und zudem der CA-125 Spiegel dokumentiert. Vielmehr spielt, wie bereits ausgeführt, auch die persönliche Empfindung der Patientinnen in den Visiten eine entscheidende Komponente, ob der Prüfarzt einen Progress feststellte oder nicht. Dies ist insbesondere auch an den Unterschieden bei den Zeitpunkten der Feststellung des Progresses zwischen dem Prüfarzt (invPFS) und dem unabhängigen Review der Scans zu erkennen (irrPFS).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<table border="1" data-bbox="288 475 1133 778"> <thead> <tr> <th colspan="2">invPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)</th> <th colspan="2">irrPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)</th> </tr> <tr> <th>Median (Monate) [95%-KI] p-Wert</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert</th> <th>Median (Monate) [95%-KI] p-Wert</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10,8 vs. 5,4 [8,3; 11,4] vs. [5,3; 5,5] (p &lt; 0,0001)<sup>a</sup></td> <td>0,365 [0,295; 0,451] (p &lt; 0,0001)<sup>b</sup></td> <td>13,7 vs. 5,4 [11,0; 19,1] vs. [5,1; 5,5] (p &lt; 0,0001)<sup>a</sup></td> <td>0,354 [0,278; 0,467] (p &lt; 0,0001)<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="297 730 539 751"><sup>a</sup> Stratifizierter Log-Rank Test.</p> <p data-bbox="297 754 562 775"><sup>b</sup> Cox Proportional Hazard Model.</p> <p data-bbox="273 810 1160 898"><b>Abbildung 1: Gegenüberstellung der statistischen Ergebnisse zur ITT-Population für den Endpunkt PFS erhoben durch den Prüfarzt und erhoben durch ein unabhängiges Komitee.</b></p> <p data-bbox="273 967 562 999"><b>Ergänzende Evidenz</b></p> <p data-bbox="273 1019 1160 1385">In Anbetracht der Empfehlungen der ESMO-Konsensuskonferenz von 2017, auf die das IQWiG hinweist, Ergebnisse zum PFS stets nur gemeinsam mit Ergebnissen zu anderen Endpunkten wie patientenberichteten Endpunkten zu interpretieren, möchten wir hier die erst kürzlich auf der ISPOR 2019 veröffentlichten Daten kurz aufführen. Auf der diesjährigen ISPOR Konferenz vom 18. - 22. Mai 2019 in New Orleans, USA präsentierte Clovis Oncology <i>post-hoc</i> durchgeführte Auswertungen zu "Quality-adjusted time without cancer related symptoms or toxicity (Q-TWiST)" und "Quality-adjusted progression free survival (QA-PFS)". Die Ergebnisse basieren auf den Erhebungen der ARIEL 3 Studie und zeigen, dass</p>		invPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		irrPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	10,8 vs. 5,4 [8,3; 11,4] vs. [5,3; 5,5] (p < 0,0001) <sup>a</sup>	0,365 [0,295; 0,451] (p < 0,0001) <sup>b</sup>	13,7 vs. 5,4 [11,0; 19,1] vs. [5,1; 5,5] (p < 0,0001) <sup>a</sup>	0,354 [0,278; 0,467] (p < 0,0001) <sup>b</sup>	
invPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)		irrPFS Rucaparib vs. Placebo (Beobachtendes Abwarten)												
Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	Median (Monate) [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert											
10,8 vs. 5,4 [8,3; 11,4] vs. [5,3; 5,5] (p < 0,0001) <sup>a</sup>	0,365 [0,295; 0,451] (p < 0,0001) <sup>b</sup>	13,7 vs. 5,4 [11,0; 19,1] vs. [5,1; 5,5] (p < 0,0001) <sup>a</sup>	0,354 [0,278; 0,467] (p < 0,0001) <sup>b</sup>											

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

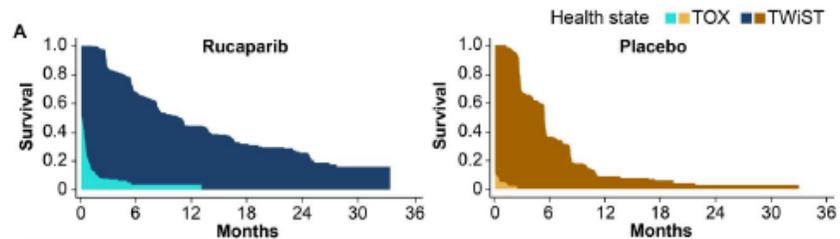
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die signifikant positiven Wirksamkeitseffekte auch nach Adjustierung mit patientenberichteten Endpunkten aufrechterhalten werden konnten (17, 18).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>QA-PFS</b> stellt die Dauer des Überlebens ohne Krankheitsprogression dar, angepasst an die Bewertung der Patientin über ihren Gesundheitszustand (EQ-5D), - d.h. es ist eine Bewertung der Überlebenszeit, die sich an die patienteneigene Wahrnehmung unter Einbezug der behandlungsassoziierten Toxizität und der damit verbundenen Nebenwirkungen, anpasst.</li> <li>• Die <b>Q-TWiST</b>-Ergebnisse wurden abgeleitet, indem man von dem Endpunkt Überleben alle Zeitpunkte, an denen die Patientinnen Behandlungstoxizität oder ein Fortschreiten der Krankheit erlebten, subtrahierte und dann diesen Bereich unter der Kurve mit einem von der Patientin abgeleiteten Nutzwert multiplizierte. Q-TWiST bietet dahingehend einen Mehrwert, da es die Wahrnehmung der Patientinnen und die Auswirkungen der Toxizität auf den Überlebensendpunkt widerspiegelt.</li> </ul> <p>Die Ergebnisse für das QA-PFS konnten sowohl in der ITT-Population als auch in der BRCA-Subgruppe (Abbildung 2) gezeigt werden, wobei für die ITT-Population eine signifikante Differenz von 6,28 Monaten und für die BRCA-Population eine signifikante Differenz von 9,37 Monaten zwischen beiden Armen gezeigt werden konnte.</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

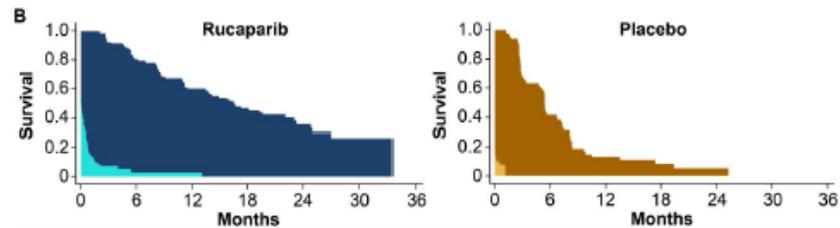
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="286 528 1151 884"> <p><b>A</b> QA-PFS, mean (95% CI), mo        Rucaparib (n=375) 12.02 (10.96–13.03)        Placebo (n=189) 5.74 (4.98–6.42)        Difference 6.28 (4.85–7.47)</p> <p><b>B</b> QA-PFS, mean (95% CI), mo        Rucaparib (n=130) 15.26 (13.22–17.45)        Placebo (n=66) 5.92 (4.71–7.23)        Difference 9.37 (6.65–11.85)</p> <p>Patients at risk (censored)        Rucaparib 375 (0) 228 (36) 128 (61) 65 (53) 26 (123) 5 (136) 0 (141)        Placebo 189 (0) 63 (12) 13 (16) 7 (18) 2 (20) 1 (21) 0 (22)</p> <p>— Rucaparib PFS — Placebo PFS — Rucaparib QA-PFS — Placebo QA-PFS + Censored</p> </div> <p>Patients at risk data are shown for the PFS analysis.        CI, confidence interval; ITT, intent to treat; PFS, progression-free survival; QA-PFS, quality-adjusted progression-free survival.</p> <p><b>Abbildung 2: QA-PFS in der (A) ITT-Population und der (B) BRCA-Subgruppe.</b></p> <p>Anhand der Q-TWiST Analyse konnte weiterhin gezeigt werden, dass Rucaparib-behandelte Patientinnen eine 2-3 mal so lange qualitätsadjustierte Zeit ohne Nebenwirkungen des Grades 3 und größer besaßen als die Placebo-Gruppe. Auch hier konnten wie beim QA-PFS ähnliche Effekte in der ITT- und BRCA-Population erkannt werden. Unter Berücksichtigung der CTCAE-Grad 2 Nebenwirkungen der preferred terms Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Asthenie konnten diese Effekte weiterhin bestätigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	



Health state	Mean (95% CI), mo		Difference	P value*
	Rucaparib (n=375)	Placebo (n=189)		
PFS	13.39 (12.35–14.43)	6.45 (5.74–7.17)	6.94 (5.67–8.20)	<0.0001
TOX	0.64 (0.49–0.78)	0.10 (0.04–0.16)	0.54 (0.38–0.69)	<0.0001
TWiST	12.75 (12.01–13.50)	6.36 (5.85–6.86)	6.40 (5.50–7.30)	<0.0001
Q-TWiST†	13.32 (12.11–14.46)	6.44 (5.78–7.18)	6.88 (5.71–8.23)	–



Health state	Mean (95% CI), mo		Difference	P value*
	Rucaparib (n=130)	Placebo (n=66)		
PFS	16.49 (14.75–18.22)	6.71 (5.41–8.00)	9.78 (7.83–11.93)	<0.0001
TOX	0.64 (0.39–0.88)	0.10 (0.02–0.18)	0.54 (0.28–0.79)	<0.0001
TWiST	15.85 (14.61–17.09)	6.61 (5.69–7.53)	9.25 (7.71–10.78)	<0.0001
Q-TWiST†	16.42 (14.29–18.18)	6.70 (5.49–8.02)	9.73 (7.10–11.94)	–

\*P values were calculated based on comparing means using a 2-sample t-test.  
†For each subgroup,  $\mu$ TOX was calculated for each state based on the average per-person utility weight derived from the EQ-5D-3L assessments during a health state and normalized relative to a utility value of 1 for the TWiST state;  $\mu$ TOX values: 0.89 (ITT), 0.90 (BRCA mutant).  
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; PFS, progression-free survival; Q-TWiST, quality-adjusted time without symptoms or toxicity; TEAE, treatment-emergent adverse event; TOX, time with toxicity of treatment; TWiST, time without symptoms or toxicity.

**Abbildung 3: TWiST und Q-TWiST Analyse (Alle Nebenwirkungen CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der (A) ITT-Population und (B) BRCA Subgruppe.**

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließend bestätigen diese erst kürzlich publizierten Analysen, dass bei einer übereinandergelegten Betrachtung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EQ-5D Fragebogen im Rahmen der ARIEL 3 Studie, für die Zeitspanne bis zu einem erneuten Progress, für Rucaparib-behandelte Patientinnen ein statistisch signifikant längeres QA-PFS gegenüber beobachtendem Abwarten erzielt werden konnte und der klinische Nutzen die auftretenden Nebenwirkungen dabei überwog.</p> <p>Zusätzlich möchten wir darauf hinweisen, daß das Therapieparadigma der Erhaltungstherapie im Intervall zwischen zwei Krankheitsepisoden einer unheilbaren, zum Tod führenden Erkrankung auf die Verlängerung dieses Intervalls und die Kontrolle der Krankheitsprogression primär abzielt. Deshalb ist es aus unserer Sicht nicht einleuchtend, daß die Erreichung dieses Therapieziels, nämlich die Verlängerung der progressionsfreien Zeit (im vorliegenden Fall eine Verdopplung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht als patientenrelevant anerkannt wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In Anbetracht der im Dossier beschriebenen und hier erneut dargelegten Relevanz dieser Wirksamkeitsendpunkte für das vorliegende Indikationsgebiet des Ovarialkarzinoms, kann aus</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unserer Sicht die präsentierte Evidenz (QA-PFS und Q-TWiST) vollumfänglich für die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen werden.</p>	
<p>S.15, 21-25</p> <p>S.42, 13-19</p>	<p>Das IQWiG begründet in seiner initialen Nutzenbewertung, warum die präsentierten Endpunkte, wie das chemotherapiefreie Intervall und Zeit bis zu einer ersten und zweiten Folgetherapie, aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevant anerkannt wurden.</p> <p><b>Zitate:</b></p> <p>„Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über die Weiterversorgung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Informationen darüber, inwiefern die Einleitung einer Folgetherapie an das Vorliegen von Krankheitssymptomatik geknüpft war.“</p> <p>„Zur Begründung der Patientenrelevanz verweist der pU darauf, dass Folgetherapien eine abermalige Belastung aufgrund erneuter Infusionsbehandlungen und der damit verbundenen (Vor-) Untersuchungen sowie Nebenwirkungen darstellen. Daher, so der</p>	<p>In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pU, sei eine längere Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie bzw. eine Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls patientenrelevant. Dieser Argumentation wird insbesondere deshalb nicht gefolgt, weil – wie die vorliegende Bewertung zeigt – Rucaparib selbst mit schweren Nebenwirkungen einhergeht.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der Q-TWiST Ergebnisse (17), gehen wir davon aus, dass die klinische Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie den auftretenden Nebenwirkungen nicht nachsteht, sondern im Gegenteil durch die Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor ein relevanter Nutzen für den Patienten erzielt wird. Die Notwendigkeit einer erneuten Folgetherapie nach tatsächlichem Tumorprogress ist für die Patientinnen eine belastende Situation, weshalb Clovis Oncology die Meinung vertritt, dass trotz der aufkommenden, jedoch handhabbaren Nebenwirkungen unter Rucaparib ein Hinauszögern der Progressbedingten Initialisierung einer ersten und zweiten Folgetherapie und der damit verbundenen Nebenwirkungen für die Patientinnen eine übergeordnete Relevanz besitzt. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung der bereits bewiesenen Verlängerung des Gesamtüberlebens durch PARP-Inhibitoren zu betrachten (siehe Langzeitdaten Olaparib). Allerdings lassen sich Progressbedingte Symptome nicht immer leicht von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen differenzieren, sodass eine zusätzliche Erhebung</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Symptomatik rein methodisch keinen eindeutigen Beleg liefert, ob eine Verzögerung der krankheitsbedingten Symptomatik erreicht wurde und man annehmen muss, dass die auftretende Symptomatik eher von den Nebenwirkungen der Therapie als von einem tatsächlichen Progress herrührt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In Anbetracht der im Dossier beschriebenen und hier erneut dargelegten Relevanz dieser Wirksamkeitsendpunkte für das vorliegende Indikationsgebiet des Ovarialkarzinoms, sollte die präsentierte Evidenz für die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.51, 20-22	<p>Das IQWiG nimmt Stellung zu der im Dossier beschriebenen Herleitung der Patientenzahlen für die GKV für das Patientinnenkollektiv im Label der Erhaltungstherapie mit Rucaparib.</p> <p><b>Zitat:</b></p> <p>"Die Herleitung der Zielpopulation des pU ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch in zahlreichen Schritten Unsicherheiten sowie Unklarheiten durch die teils schwache Datenlage und nicht nachvollziehbare methodische Vorgehensweise."</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die als plausibel eingeschätzte Anzahl von 631 inzidenten GKV-Patientinnen wird akzeptiert und angenommen.</p> <p>Die ermittelte Patientenzahl ist aufgrund der limitierten Quellen und unter Beachtung des spezifischen Labels mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Unter Zuhilfenahme der Registerdaten der einzelnen Bundesländer sollte eine möglichst konkrete Annäherung an die deutschen Patientenzahlen erreicht werden. Zudem diene die, über mehrere Quellen hinweg, einheitliche Verwendung von Daten aus dem Jahr 2014 dazu, eine zusätzliche Verzerrung der Patientenzahlen und Anteile aufgrund unterschiedlicher Grundannahmen zu minimieren.</p>	<p>In Bezug auf die Anmerkungen zu Indikation B – Erhaltungstherapie wird auf die Zusammenfassende Dokumentation zu 2019-03-01-D-444 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt akzeptieren wir jedoch die Beurteilung, dass von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist und übernehmen die vom IQWiG als plausibel ermittelten Zahlen für die Zielpopulation.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Änderungen des IQWiG werden angenommen. Es sind keine weiteren Änderungen erforderlich.</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten des IQWiG-Berichts Nr. 774 (Auftrag A19-22)</b>  <b>Indikation A, Rezidivtherapie</b></p>		
<p>S.4, 7-15</p>	<p>Das IQWiG bezeichnet die vorgelegten Studien ARIEL 2, Studie 10 und die IEA sowie den deskriptiven Vergleich als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzen für Rucaparib in dem hier vorliegenden Indikationsgebiet.</p> <p><b>Zitat:</b></p> <p>"Die vom pU vorgelegten Daten sind aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die betrachteten Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien wie auch der Studien zur Vergleichstherapie entsprechen nicht hinreichend dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</li> <li>- Es besteht auch keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur Vergleichstherapie.</li> <li>- Vergleichende Daten für patientenrelevante Endpunkte liegen ausschließlich für einzelne unerwünschte Ereignisse (UEs) vor, nicht aber zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität." </li></ul>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b> Bei der hier vorliegenden Indikation und dem spezifischen Patientinnenkollektiv handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einem sehr kleinen Patientinnenkollektiv. Die ARIEL 2 und Studie 10 sowie die IEA stellen derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Beurteilung des Zusatznutzens für Rucaparib, indiziert bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, dar. Obwohl die in die Studien rekrutierten Patientinnen und die europäische Labelpopulation einander nicht vollständig entsprechen, wollten wir dennoch eine möglichst hohe Transparenz schaffen und die vorhandenen Daten für dieses Anwendungsgebiet offen darlegen. Der limitierten Datenlage geschuldet, war die Darstellung eines (in)direkten Vergleichs zwischen Rucaparib und den benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien Topotecan bzw. PLD nicht möglich. Nichts desto trotz wurden im Dossier alle verfügbaren Daten offengelegt, um auf Basis derer den von Clovis Oncology gesehenen Zusatznutzen in Form eines Anhaltspunkts für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzens aufzeigen zu können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Wir schlagen keine weiteren Änderungen vor.</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27, 12-17	<p>Das IQWiG stellt eine Abweichung der korrekten und der im Dossier verwendeten Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Topotecan laut Fachinformation fest.</p> <p><b>Zitate:</b></p> <p>„Der pU legt für Topotecan eine Zykluslänge von 26 Tagen und damit von insgesamt 14 Zyklen mit 70 Behandlungstagen pro Jahr zugrunde. Laut Fachinformation von Topotecan erfolgt die Gabe an 5 aufeinander folgenden Tagen, wobei zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten 3 Wochen liegen sollten [48]. Somit beträgt die Zykluslänge 21 Tagen und führt zu insgesamt 17 abgeschlossenen Zyklen mit 85 Behandlungstagen pro Jahr. Somit ist der vom pU zugrunde gelegte Verbrauch von Topotecan unterschätzt.“</p>	
34-36	<p>„Die Angaben des pU zu den Kosten von Topotecan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019 wieder. Der pU legt jeweils eine Packung mit 1 mg und 2 mg für die Zieldosis pro Gabe zugrunde, obwohl eine wirtschaftlichere Packung mit 3 mg Topotecan zur Verfügung steht.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Clovis Oncology stimmt den Anmerkungen des IQWiG vollständig</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu. Laut Fachinformation erfolgt der Behandlungsmodus zyklisch mit insgesamt 17 abgeschlossenen Zyklen und entsprechend 85 Behandlungstagen pro Jahr (intravenöse Dosis von Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen) (19). Die wirtschaftlichste Stückelung je Gabe ist die Packung mit 3 mg Topotecan. Pro Jahr liegt der Verbrauch entsprechend bei 85 Durchstechflaschen à 3 mg bzw. 255 mg pro Patientin. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 223,68 € (Stand der Lauer-Taxe zum 15.06.2019) für die Packung mit 3 mg Topotecan. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 19.012,80 € pro Patientin.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Kritik des IQWiGs wird angenommen und die Abweichungen, die sich aufgrund abweichender Annahmen hinsichtlich der Behandlungstage mit Topotecan sowie der Verwendung der wirtschaftlichsten Packung ergeben haben, werden korrigiert.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).</p>
S.27, 34-36	<p>Das IQWiG stellt eine Abweichung der korrekten und der im Dossier berechneten Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit PLD fest.</p> <p><b>Zitat:</b></p> <p>"Die Angaben des pU zu den Kosten vom pegylierten liposomalen Doxorubicin sind nicht korrekt (Stand der Lauer-Taxe zum 15.02.2019). Der pU setzt Apothekenverkaufspreise auf Basis eines</p>	

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reimportes an, woraus sich zu niedrige Kosten ergeben."</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Clovis Oncology stimmt den Anmerkungen des IQWiG vollständig zu. Laut Fachinformation erfolgt der Behandlungsmodus zyklisch mit insgesamt 13 abgeschlossenen Zyklen und entsprechend 13 Behandlungstagen pro Jahr (einmal alle 4 Wochen intravenös) (20). Pro Patientin pro Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch von 1.375,5 mg PLD (ohne Verwurf), dies entspricht einem Verbrauch von 13 DSF à 50 mg und 26 DSF à 20 mg im Jahr. Bei der Anwendung der korrekten Kosten je Packung ergeben sich für die DSF mit 50 mg PLD 1.749,27 € und für die DSF mit 20 mg PLD 708,49 € nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Dies führt zu angepassten Jahrestherapiekosten pro Patienten bei PLD von 41.161,25 € (Stand der Lauer-Taxe zum 15.06.2019)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Kritik des IQWiGs wird angenommen und die Abweichungen, die sich aufgrund der Verwendung einer reimportierten Packung ergeben haben, werden korrigiert.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).</p>

Stellungnehmer: Clovis Oncology Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Abschließende Worte</b></p> <p>Die Gruppe der PARP-Inhibitoren, Rucaparib, Olaparib und Niraparib, zeigen bereits vielversprechende Effekte als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Der Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms, insbesondere in der Erhaltungstherapie, ist besonders deutlich anhand der neuen Leitlinienempfehlungen hinsichtlich des neuen <i>Standard of care</i> mit PARP-Inhibitoren. Aufgrund der positiven und weiterhin vielversprechenden Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben wird das beobachtende Abwarten abgelöst durch die Empfehlung, allen geeigneten Patientinnen eine aktive Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren, wie bspw. Rucaparib, anzubieten. Rucaparib zeigt einen positiven Trend in der Erhaltungstherapie, auch wenn die abschließende Interpretation des Gesamteffektes von Rucaparib abzuwarten ist, sobald die finalen Daten zum Gesamtüberleben ausgewertet wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. AWMF. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1. Leitlinienprogramm Onkologie. 2016;AWMF-Registernummer:032/035OL.
2. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016(11. Ausgabe).
3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
4. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 3.0. 2019.
5. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1):128-34.
6. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus.* 2016;5(1):1197.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib. 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib. 2018.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 774. Rucaparib (Ovarialkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2019.
10. Colomba E, Pautier P, Pommeret F, Leary A. Rucaparib in the landscape of PARP inhibition in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019:1-10.
11. 5 Fragen zum Thema: Therapiemöglichkeiten bei hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen. *Kompakt Gynäkologie.* 2019;3/2019.
12. European Medicines Agency. Assessment report, Rubraca maintenance. 2018.
13. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19(14):3312-22.
14. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pgylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30 (4):372-9.
15. European Medicines Agency. Assessment report, Rubraca. 2018.
16. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
17. Josh Bedel, Domenica Lorusso, Carol Aghajanian, Ana Oaknin, Andrew Dean, Nicoletta Colombo, et al. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase 3, Randomized,

Placebo-Controlled Study of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients with Recurrent Ovarian Carcinoma. ISPOR conference, poster. 2019.

18. Clovis Oncology. Clovis Oncology Presents Patient-Centered Outcomes Data from Phase 3 ARIEL3 Study for Rubraca® in Advanced Ovarian Cancer. Press Release. 2019.

19. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mb H. Topotecan. Fachinformation Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation (Stand Januar 2018). 2011.

20. Janssen-Cilag International NV. Pegyliertes liposomales Doxorubicin. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2017). 2017.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rupacarib Rubraca®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 3. Juni 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rucaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie (2019-03-01-D-444) sowie nach zwei oder mehr platinhaltigen Vortherapien veröffentlicht (2019-03-01-D-438).</p> <p>Das IQWiG sieht in beiden Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies wird begründet mit dem Fehlen eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben und negativen Effekten bei der Verträglichkeit. Wichtige patientenrelevante Vorteile der Behandlung mit Rucaparib, wie z. B. häufigeres und längeres Tumoransprechen, verlängertes progressionsfreies Intervall mit Verzögerung der Einleitung einer Folgetherapie oder der positive Trend im Gesamtüberleben bei der Erhaltungstherapie, bleiben vollkommen unberücksichtigt.</p> <p>Durch die sehr formalistische Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung bleiben hier zum wiederholten Mal wichtige, patientenrelevante Effekte einer neuen Behandlungsmethode außer Acht, die auf der anderen Seite aber zu einer Neufassung der entsprechenden ärztlichen Leitlinien geführt haben. Die deutsche S3-Leitlinie hat in der Version 3.0 (1) die Empfehlungen zum Einsatz von PARP-Inhibitoren dahingehend revidiert, dass geeigneten Patientinnen ein solcher angeboten werden „sollte“ (Erhaltungstherapie) oder „kann“ (Einsatz nach 2 oder mehr platinhaltigen Chemotherapielinien). Damit legt die</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitliniengruppe die Entscheidung über die Abwägung von Vor- und Nachteilen in die Hände der Behandlerin oder des Behandlers und der Patientin. Grundlage einer solchen Empfehlung kann aber nur die Existenz von patientenrelevanten Vorteilen sein, deren Vorhandensein das IQWiG verneint. Aufgrund der vorliegenden Evidenz wäre aus Sicht von Roche ein Zusatznutzen für Rucaparib in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie sowie nach zwei oder mehr platinhaltigen Vortherapien zu erkennen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Registernummer 032 - 035OL 2019.

### 5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Rucaparib (Rucaparib®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.06.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) von Clovis Oncology Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Rucaparib ist u.a. indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Monotherapie mit Topotecan oder mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vom Hersteller vorgelegte deskriptive Vergleich zwischen den zulassungsbegründenden einarmigen Phase II-Studien (ARIEL2 und Studie10 Teil 2A) und den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Publikationen von Gordon et al. sowie Kaye et al.) wurde mit Blick auf die unzureichende Anwendbarkeit der Studien und Vollständigkeit der Endpunkte als nicht verwertbar eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin fest. Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkennt-nisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Rucaparib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

#### 5.4 Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rucaparib
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Rucaparib (Rubraca®) ab der Drittlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Ovarialkarzinom ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in dieser Indikation. Rucaparib gehört zur Substanzklasse der Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Es ist zugelassen für Patienten mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, Nachweis einer BRCA-Mutation sowie nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien und Kontraindikationen gegen eine weitere platinhaltige Chemotherapie. Rucaparib hat eine Conditional Marketing Authorisation der EMA erhalten. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt <a href="#">Tabelle 1</a>.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="152 1026 1326 1329"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die zulassungskonformen Daten aus ARIEL2 und der Studie 10. Beide Studien sind einarmig.</li><li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Das umfasst die vom G-BA festgelegten Arzneimittel Topotecan und liposomales Doxorubicin, aber auch weitere wirksame Arzneimittel wie Gemcitabin oder Paclitaxel.</li><li>• Rucaparib führt zu Remissionsraten von 51%, das mediane progressionsfreie Überleben in ARIEL2 liegt bei 10 Monaten. Diese Ergebnisse sind beeindruckend.</li><li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 60%, das Muster ist identisch mit den Nebenwirkungen unter Rucaparib in der Erhaltungstherapie.</li><li>• Das Dossier ist unvollständig: Es fehlen Daten zu diesen Endpunkten:<ul style="list-style-type: none"><li>- progressionsfreies Überleben in der Studie 10</li><li>- Gesamtüberleben</li><li>- Lebensqualität</li></ul></li></ul> <p>Damit ist weder eine ausreichende Bewertung der Wirksamkeit für sich noch ein Vergleich gegenüber Chemotherapie oder einem anderen PARP-Inhibitor möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.</p> <p>Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Arzneimittel. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Etwa drei Viertel der Patientinnen sprechen auf diese Therapie mit einer partiellen oder kompletten Remission an.</p> <p>Auch im Rezidiv nach platinhaltiger Erstlinientherapie wird eine erneute systemische Therapie empfohlen. Die Wahl der Arzneimittel wird bestimmt durch die Länge des platin-freien Intervalls, Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit, genetische Faktoren wie den BRCA-Mutationsstatus (Keimbahn oder somatisch) und die zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und anderen Faktoren.</p> <p>Bei platinrefraktären Patientinnen bzw. bei Kontraindikationen zu einer platinhaltigen Chemotherapie werden in den Leitlinien unterschiedliche Arzneimittel empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Doxorubicin, pegyliert, liposomal</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemcitabin</li> <li>- Paclitaxel</li> <li>- Topotecan.</li> </ul> <p>Eine Zusammenfassung der zugrundeliegenden Studie findet sich in <a href="#">Tabelle 2</a>. Dieselben Arzneimittel werden auch bei Patientinnen empfohlen, die formal platinsensitiv sind, aber aufgrund von bisherigen Nebenwirkungen oder Komorbidität nicht für eine erneute platinhaltige Therapie geeignet sind [2].</p> <p>Etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom hat eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD), d. h. einen vererbten oder erworbenen Defekt, DNS-Schäden zu reparieren. Dieser Defekt beruht wieder zu etwa der Hälfte der Patientinnen auf einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation im Tumorgewebe (somatisch mutiert). Das ist die Rationale zum Einsatz von PARP-Inhibitoren bei diesen Patientinnen. Die Liste zugelassener PARP-Inhibitoren zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Nierenzellkarzinom ist in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="138 1129 1339 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1129 315 1225" rowspan="2">Arzneimittel</th> <th data-bbox="315 1129 1081 1225" rowspan="2">Indikation</th> <th colspan="2" data-bbox="1081 1129 1339 1177">Zulassung</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1081 1177 1196 1225">EMA</th> <th data-bbox="1196 1177 1339 1225">FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 1225 315 1310">Olaparib</td> <td data-bbox="315 1225 1081 1310">Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion</td> <td data-bbox="1081 1225 1196 1310">10/2014</td> <td data-bbox="1196 1225 1339 1310">8/2017</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1310 315 1356"></td> <td data-bbox="315 1310 1081 1356">Monotherapie ab <math>\geq 3</math> Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn)</td> <td data-bbox="1081 1310 1196 1356"></td> <td data-bbox="1196 1310 1339 1356">12/2014</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Indikation	Zulassung		EMA	FDA	Olaparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	10/2014	8/2017		Monotherapie ab $\geq 3$ Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn)		12/2014	
Arzneimittel			Indikation	Zulassung											
	EMA	FDA													
Olaparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	10/2014	8/2017												
	Monotherapie ab $\geq 3$ Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn)		12/2014												

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
Niraparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	11/2017	3/2017																				
	Monotherapie ab $\geq 2$ Vortherapien																						
Rucaparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	1/2019	4/2018																				
	Monotherapie ab $\geq 2$ Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn, somatisch)	5/2018	12/2016																				
<p>Aktuell wurden auch die Daten der randomisierten SOLO3-Studie zu Olaparib versus einer Chemotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes publiziert [9].</p> <p><b>Tabelle 2: PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), serösen Ovarialkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ten Bokkel Huinink, 1997 [3]</td> <td>rezidiert/refraktär</td> <td>Paclitaxel</td> <td>Topotecan</td> <td>226</td> <td>13,2 vs 21,5<sup>6</sup> n. s.</td> <td>3,2 vs 5,3<sup>6</sup> p = 0,002</td> <td>9,9<sup>8</sup> vs 14,1 n. s.<sup>9</sup></td> </tr> </tbody> </table>								Studie / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ten Bokkel Huinink, 1997 [3]	rezidiert/refraktär	Paclitaxel	Topotecan	226	13,2 vs 21,5 <sup>6</sup> n. s.	3,2 vs 5,3 <sup>6</sup> p = 0,002	9,9 <sup>8</sup> vs 14,1 n. s. <sup>9</sup>
Studie / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )																
ten Bokkel Huinink, 1997 [3]	rezidiert/refraktär	Paclitaxel	Topotecan	226	13,2 vs 21,5 <sup>6</sup> n. s.	3,2 vs 5,3 <sup>6</sup> p = 0,002	9,9 <sup>8</sup> vs 14,1 n. s. <sup>9</sup>																

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Gordon, 2001 [4]	rezidiert/ refraktär	Topotecan	liposomales Doxorubicin	474	17,0 vs 19,7 n. s.	n. s.	16,7 vs 24,9 p = 0,008		
Mutch, 2007 [5]	rezidiert/ refraktär	liposomales Doxorubicin	Gemcitabin	195	11,7 vs 9,1 n. s.	3,1 vs 3,6 n. s.	13,5 vs 12,7 n. s.		
Ferrandina, 2008 [6]	rezidiert/ refraktär	liposomales Doxorubicin	Gemcitabin	153	16 vs 29 p = 0,056	n. s.	p = 0,048		
Kaye, 2012 [7]	rezidiert/ refraktär	liposomales Doxorubicin	Olaparib	65	18 vs 31 n. s.	7,1 vs 8,8 n. s.			
Domchek, 2016 [8]	rezidiert/ refraktär, BRCA1/2m, ab Viertlinie		Olaparib	153	34	6,7			
SOLO3 Penson, 2019 [9]	rezidiert/ refraktär, BRCA1/2m, ab Drittlinie	Chemotherapie, nach Maßgabe des behandelnde s Arztes	Olaparib	266	51 vs 72 2,53 p = 0,002	9,2 vs 13,4 0,62 p = 0,013	n. s.		
QUADRA Moore, 2019 [10]	rezidiert/ refraktär, BRCA1/2m,		Niraparib	463	28				

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<b>ab Viertlinie</b>								
<b>ARIEL2</b>	<b>rezidiert/ refraktär, platinsensitiv</b>		<b>Rucaparib</b>	<b>79</b>	<b>51</b>	<b>10</b>			
<b>Studie 10, Teil A2, Dossier</b>									

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> gBRCA1/2 – BRCA1/2 in Keimbahn, mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert; <sup>6</sup>**Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> Remissionsdauer; <sup>8</sup>n. e. – Median nicht erreicht;<sup>9</sup>n. s. - nicht signifikant;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Rucaparib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat pegyliertes, liposomales Doxorubicin oder Topotecan als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Zulassungsstatus. Als äquieffektiv in randomisierten Studien sind Gemcitabin und Paclitaxel einzustufen. Die Möglichkeit der Auswahl zwischen diesen Zytostatika ermöglicht eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung von Komorbidität und Toxizität. Am besten wird die Situation durch eine „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ wiedergegeben. In der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie SOLO3 zu Wirksamkeit von Olaparib bestand der Vergleichsarm auf einer „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ [9].</p>	<p>Es wird davon ausgegangen, dass bei einem platin sensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platin sensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.</p> <p>Leitlinien empfehlen übereinstimmend, Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit einer weiteren platinhaltigen Chemotherapie zu behandeln. Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Rucaparib jedoch ausschließlich Patientinnen umfasst, welche eine weitere platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, kommt eine Re-Therapie mit Carboplatin nicht in Betracht.</p> <p>Für Patientinnen, für die eine weitere platinbasierte Behandlung keine Option darstellt, wird in den Leitlinien primär eine Monochemotherapie empfohlen. Kombinationstherapien werden aufgrund erhöhter Toxizität hingegen kritisch diskutiert. Hierbei liegt insbesondere für eine Monotherapie mit den Wirkstoffen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Paclitaxel, Topotecan, Gemcitabin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) Evidenz vor.</p> <p>Gemcitabin ist jedoch ausschließlich in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv zugelassen. Die Zulassung von Paclitaxel umfasst nur Patienten in der „Second-Line“. Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen die Wirkstoffe Gemcitabin und Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht infrage.</p> <p>Eine weitere in den Leitlinien aufgeführte Behandlungsoption für platinsensitive Patientinnen stellt eine Therapie mit Trabectedin in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) dar. Die Kombinationstherapie zeigt in der pivotalen Studie OVA-301 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Trabectedin in Kombination mit PLD jedoch nur einen Vorteil im Gesamtüberleben für partiell-sensitive Patientinnen. Diese Subpopulation umfasst jedoch nicht das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet von Rucaparib. Für die Gesamtpopulation der Studie OVA-301 konnte weder ein Vorteil im Gesamtüberleben noch ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden.</p> <p>Weiterhin lässt sich nicht ableiten, dass eine</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Monotherapie mit Topotecan einer Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) regelhaft zu präferieren ist.  Im Ergebnis hat der G-BA deshalb eine Monotherapie mit Topotecan oder eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) als zweckmäßige Vergleichstherapien für Rucaparib im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet bestimmt.
	<b>4. 2. Studien</b>  Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind 2 Studien:  ARIEL2                      Phase II                      Datenschnitt 30. November 2015  Studie 10 Teil A2            Phase I/II                      Datenschnitt 29. Februar 2016  Die Daten der beiden Studien wurden zusammen ausgewertet. Von den 106 eingeschlossenen Patientinnen erfüllt 79 das Kriterium der platinsensitiven Erkrankungen. Beide Studien sind noch nicht abgeschlossen. Datenschnitt für die Metaanalyse ist der 10. April 2017.	<a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Daten liegen hierfür im Dossier nicht vor.</p>	<p><a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a></p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in ARIEL2 bei 11,3 Monaten. Allerdings soll dieser Endpunkt in der Studie 10 Teil A2 erst bei Studienende analysiert werden. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens ist daher unvollständig.</p> <p>Die Remissionsrate liegt in ARIEL2 bei 80%, in der Studie 10 bei 62,5%.</p> <p>Der Einsatz von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinomrezidiv, und insbesondere bei BRCAmut, zeigt eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in mehreren Phase III Studien. Die 2-3fache Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls ohne Verschlechterung der Lebensqualität (Patient-Reported-Outcome) der Patientinnen führt in vielen Fällen zu einer Chronifizierung der Erkrankung, die bisher in Einzelfällen möglich war.</p> <p>Darüberhinaus eine chemotherapiefreie Behandlung mit PARPi bildet einen zusätzlichen</p>	<p><a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nutzen für Patientinnen in Hinsicht der geringers Nebenwirkungsaufreten durch Verzicht auf die Zytostatika. Hierbei zeigen verschiedene Studien die Erfahrung aus der klinischen Praxis, dass insbesondere Nebenwirkungen wie Haarausfall (Alopezie), Polyneuropathie und Fatigue von besondere Bedeutung sind. Die in Allgemeinen beim Einsatz von PARPi im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringer sind.</p> <p>Unabhängig davon ist das progressionsfreie Intervall beim Ovarialkarzinom von großer Bedeutung, da das Rezidiv in der Regel bei diesem peritoneal dominierenden Malignom mit einer hohen Symptomlast und hoher Morbidität verbunden ist. So bereiten der Aszites und die Peritonealkarzinose im Allgemeinen unmittelbare Beschwerden, wie Zunahme des Abdomenumfanges, Schmerzen, Subileus, Ileus, Pleuraergüsse und erfordern frühzeitige medizinische Interventionen wie Aszitespunktion oder Operationen. Diese Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patientinnen in hohem Maße.</p> <p>In diesem Zusammenhang spielen die Erwartungen der Patientinnen eine zunehmend große Rolle. Die Expression IV Studie der Nord-Ost Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) untersuchte, welche Erwartungen Patientinnen mit Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs an eine Erhaltungstherapie haben. Die Daten wurden in der Erhaltungstherapie erhoben, sind aber auf alle Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung übertragbar. 2.101 Patienten aus ganz Europa haben sich an der Umfrage beteiligt, die Studie wurde 2018 erfolgreich abgeschlossen. Die Studie hat wichtige Erkenntnisse über die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen in dieser</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiephase generiert.</p> <p>Auf dem Kongress der Europäischen Gynäkoonkologischer Gesellschaft (ESGO) im Jahr 2017 wurden bereits erste Ergebnisse präsentiert [11]. Demzufolge sind die Patientinnen bereit, eine Erhaltungstherapie – sei es oral oder i.v. – über eine längere Zeit einzunehmen und weder Komedikation noch Alter schmälern diese Bereitschaft. Allerdings ergab die Umfrage auch, dass sich die Patientinnen mehr Informationen über die Therapie, insbesondere die Nebenwirkungen, wünschen.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden laut Dossier erhoben, Ergebnisse sind im Dossier nicht enthalten.</p>	<p><a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a></p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden die Gesamtpopulationen der Studien ARIEL2 und der Studie 10 Teil 2A herangezogen, entsprechend 357 Patientinnen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 60%. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 im Rahmen der Studie ARIEL2 waren Anämie (22%), GPT Anstieg (10%), Neutropenie (7%), Fatigue (10%), Thrombozytopenie (4%) und</p>	<p><a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übelkeit (5,0%).  Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 16%.	
	<b>4. 4. Bericht des IQWiG</b>  Der Bericht des IQWiG ist kurz, da die eingereichten Daten als nicht geeignet angesehen werden. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt.	<a href="#">Siehe Kommentierung zu 6.</a>
	<b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b>  Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Rucaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Rucaparib ab Drittlinientherapie: 3	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>PARP-Inhibitoren gehören seit vielen Jahren zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist intelligent und vielfältig anwendbar. Die bisherigen Zulassungen der EMA beschränken sich auf die Erhaltungstherapie bei Patientinnen nach platinhaltiger Induktion. Hierin weicht die EMA von der Vorgehensweise der FDA ab, die schon 2014 den PARP-Inhibitor Olaparib für die Monotherapie ab der Drittlinientherapie zugelassen hatte.</p> <p>Die Daten für die frühe Nutzenbewertung von Rucaparib bei Patienten mit platinempfindlichem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, Nachweis einer BRCA-Mutation (Keimbahn oder somatisch) sowie nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien und Kontraindikationen gegen eine weitere platinhaltige Chemotherapie wurden aus 2 einarmigen Studien extrahiert. Beide Studien umfassen ein größeres Patientenkollektiv,</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>auch ohne BRCA-Mutation. Beide Studien sind nicht abgeschlossen.</p> <p>Die Remissionsrate von Rucaparib in dieser Indikation liegt bei 51%, das ist ein vergleichsweise hoher Wert. Auch das mediane progressionfreie Überleben ist mit 10 Monaten relativ lang. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 60%, das Muster ist identisch mit den Nebenwirkungen unter Rucaparib in der Erhaltungstherapie.</p> <p>Das Hauptproblem des Dossiers liegt in fehlenden Daten. Dies betrifft die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- progressionsfreies Überleben mit Daten aus den beiden Zulassungsstudien</li><li>- Gesamtüberleben</li><li>- Lebensqualität</li></ul> <p>Damit ist weder eine ausreichende Bewertung der Wirksamkeit noch ein Vergleich gegenüber Chemotherapie oder einem anderen PARP-Inhibitor möglich.</p>	<p>dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035-OLI\\_Ovarialkarzinom\\_2017-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf)
3. ten Bokkel Huinink T, Gore M, Carmichael J et al.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 15 :2183-2193, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.6.2183](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2183)
4. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3312-22, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.14.3312](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3312)
5. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 25:2811-2818, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6735](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6735)
6. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 26: 890-896, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.6606](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606)
7. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 30 :372-379, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.36.9215](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9215)
8. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R et al.: Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline *BRCA1/2* mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gyn Oncol 140:199-203, 2016. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.020)
9. Penson RT, Villalobos Valencia R, Cibula D et al.: Olaparib monotherapy versus (vs) chemotherapy for germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase III SOLO3 trial. ASCO Meeting 2019, Abstract 5506. <https://meetinglibrary.asco.org/record/173435/abstract>
10. Moore KN, Secord AA, Geller MA et al.: Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 20:636-648, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30029-4)
11. Rohr I, Keller M, Chekerov R, et al. What are the expectations and preferences of patients with ovarian cancer to a maintenance therapy? A NOGGO/ENGOT-OV22 survey (expression IV) in 2101 patients. Abstract presented at: 2017 ESGO Congress; November 4-7, 2017; Vienna, Austria.
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

## 5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24. Juni 2019
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 03.06.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Rucaparib (Rubraca®) Stellung.</p> <p>Rucaparib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher angewendet wird als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)</li><li>• für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-</li></ul>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz in der frühen Nutzenbewertung</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung erachtet das IQWiG die vom pU vorgelegten Studiendaten aus mehreren Gründen als nicht relevant und leitet folglich keinen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT ab.</p> <p>Nach den gemäß § 18 Abs. 2 Satz 4 im 5. Kapitel VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.</p> <p>Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 7 Nr. 2 SGB V werden die Voraussetzungen, unter denen Studien bestimmter Evidenzstufen zu verlangen sind, in der AM-NutzenV bestimmt. Grundlage müssen die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sein.</p> <p>Der § 5 Abs. 3 AM-NutzenV setzt diese Vorgabe um und bestimmt, dass Basis der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Arzneimittelzulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der nicht kontrollierten Rucaparib-Studien ARIEL2 und Studie 10 (CO-338-010) sowie von zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gordon 2001 und Kaye 2012) herangezogen. In einem deskriptiven Vergleich stellt er Ergebnisse resultierend aus einer integrierten Wirksamkeitsanalyse, welche auf Teilen der Studien ARIEL2 und Studie 10 basiert, den Ergebnissen der Studien Gordon 2001 und Kaye 2012 gegenüber.</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage jedoch nicht möglich. Zum einen entsprechen die in den Studien ARIEL2 und Studie 10 eingeschlossenen Patientinnen nicht hinreichend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies trifft ebenso auf die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Weiterhin kann gemäß Einschlusskriterien keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen der Rucaparib-Studien und der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Darüber hinaus liegen aus dem deskriptiven Vergleich allein Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für einzelne häufige unerwünschte Ereignissen vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für Rucaparib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high-grade</i> epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sind. Satz 3 der Regelung bestimmt sodann explizit, dass für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen „<i>grundsätzlich die Zulassungsstudien zu Grunde zu legen</i>“ sind. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.</p> <p>Die für den G-BA verbindliche normative Wertung in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, dass der Nutzenbewertung die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind, bedeutet freilich nicht, dass aus einer positiven Zulassungsentscheidung automatisch auf einen medizinischen Zusatznutzen geschlossen werden kann. Grund hierfür ist, dass die Zulassungsbehörde nicht bewertet hat, ob sich aus der Zulassungsstudie ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Soweit die Zulassungsbehörde jedoch in der Zulassungsentscheidung eine Bewertung der Zulassungsstudie vorgenommen hat, ist diese Bewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss verbindlich (vgl. § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V).</p> <p>Die bedingte Zulassung von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde basierend auf den Daten des Teils 2A der Studie CO-338-010 (im Dossier Studie 10 genannt) und der Studie CO-338-017 (ARIEL2) erteilt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie im EPAR Bericht zu Rucaparib beschrieben, sieht die Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Komitees für Humanarzneimittel (SAG) einen deutlichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Ovarialkarzinom Patientinnen, die keine weiteren Platin-basierten Therapien tolerieren können. Die Ansichten der Berater unterschieden sich, inwiefern die vorliegende Evidenz ausreichend ist, um die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rucaparib zu beurteilen. Die im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegte Evidenz weist nach Beurteilung der wissenschaftlichen Berater einige Limitationen auf. Zum Beispiel bestanden Zweifel, wie viele der in den vorgelegten Studien eingeschlossenen Patienten tatsächlich die Zielpopulation repräsentieren (1).</p> <p>Dennoch hat die Europäische Zulassungsbehörde basierend auf der vorgelegten Evidenz die bedingte Zulassung für Rucaparib erteilt.</p> <p>Der pU stellt mit den „weiteren Untersuchungen“ im Dossier zur Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz vor, was ein gesetzeskonformes Vorgehen laut der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist (§ 5 Abs. 3 Satz 3-5 AM-NutzenV) ist.</p> <p>Diese Evidenz sollte im Rahmen des Bewertungsverfahrens berücksichtigt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Versorgungsanteil von Rucaparib innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes</b></p> <p>Dem Abschnitt 4.4. der Fachinformation von Rucaparib ist zu entnehmen: <i>„Die Wirksamkeit von Rubraca zur Behandlung eines rezidivierten oder progredienten EOC, FTC oder PPC wurde bei Patientinnen, die eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erhielten, nicht untersucht. Daher ist die Anwendung in dieser Patientinnenpopulation nicht empfohlen.“</i> (2).</p> <p>Der pU gibt im Modul 3 Abschnitt 3.3.6 des Dossiers zur Nutzenbewertung ebenfalls an, dass die Patientinnen, die bereits eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben, nicht mit Rucaparib behandelt werden sollten. Der pU macht jedoch, wie vom IQWiG angemerkt, keine Zahlenangaben zu einem tatsächlichen Versorgungsanteil von Rucaparib in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Aktuell sind neben Rucaparib zwei weitere PARP-Inhibitoren für die Behandlung der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zugelassen.</p> <p>Im Rahmen der Primärtherapie ist Olaparib für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, <i>BRCA-mutierten</i> Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, seit Kurzem zugelassen.</p> <p>Für die Rezidivtherapie der Patientinnen mit einem Platin-</p>	<p>Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Dabei ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegen jedoch aufgrund methodischer Mängel und schwacher Datenlage Unsicherheiten und Unklarheiten vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sensitiven Rezidiv eines Ovariakarzinoms, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), sind Olaparib, Niraparib und Rucaparib zugelassen.</p> <p>Unter der Berücksichtigung der klinischen Daten und der Beschlüsse über die Nutzenbewertungen ist anzunehmen, dass nahezu alle Patientinnen mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenem Ovariakarzinom bereits im Rahmen der Primärtherapie oder nach dem ersten Rezidiv mit PARP-Inhibitoren als Erhaltungstherapie behandelt werden. Der Anteil der Patientinnen, der in der vorliegenden Indikation in den nächsten Jahren mit Rucaparib behandelt wird, lässt sich derzeit nicht genau abschätzen, wird aber vermutlich wesentlich geringer ausfallen, als vom pU bei der Herleitung der Zielpopulation angegeben.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Rucaparib: European Public Assessment Report. 2018.
2. Clovis Oncology Ireland Ltd. Fachinformation Rubraca® 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten Stand: Mai 2018

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Rucaparib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Juli 2019

von 10.00 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Merens  
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Clovis Oncology Germany GmbH**:

Frau Dr. Friedmann  
Frau Dr. Lipus  
Herr Prof. Dr. Schönermark  
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Buhck  
Frau Dr. Julian

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Tesaro Bio Germany GmbH**:

Herr Borchardt-Wagner  
Herr Dr. Haddad

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Kumpf  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Gemeinsamen Bundesausschuss zum mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung. Es geht um zwei Anwendungsgebiete von Rucaparib, die wir zusammengefasst haben. Das sind hier im Gemeinsamen Bundesausschuss die Verfahren D-444 und D-438. Wir haben als Basis für das Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertungen des IQWiG vom 29. Mai 2019. Es geht einerseits um die Rezidivtherapie nach zwei vorherigen Therapielinien und andererseits um die Erhaltungstherapie ab der zweiten Therapielinie.

Im Stellungnahmeverfahren wurden Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Clovis Oncology Germany GmbH abgegeben, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, außerdem von AstraZeneca, von Roche und von Tesaro Bio Germany GmbH, zu einem Anwendungsgebiet, sowie vom vfa.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb gebe ich auch an dieser Stelle schon den Hinweis, dass Sie jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, wenn Sie dann entsprechend das Wort ergreifen. Wir stellen zunächst die Anwesenheit fest: Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Lipus, Frau Dr. Friedmann, Herr Professor Dr. Schönermark und Herr Dr. Schwenke da sein – jawohl – und für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner. Die Herren Wörmann und Grabowski sind entschuldigt. Zudem müssten für AstraZeneca Frau Merens und Frau Specht da sein – jawohl –, dann für Roche Herr Dr. Buhck und Frau Dr. Julian – ja –, für Tesaro Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Haddad – ja – und für den vfa die Herren Dr. Werner und Kumpf – jawohl.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte einfürend hier darzustellen. Danach gehen wir in eine muntere Frage- und-Antwort-Runde. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Friedmann.

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, heute Rucaparib vorstellen zu können. Vielen Dank auch für Ihre einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. – Als Erstes möchte ich meine Kollegen, die uns bei Clovis Oncology maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt haben, und auch mich kurz vorstellen. Professor Schönermark wird den medizinischen Part übernehmen, Frau Dr. Lipus ist für die Studienfragestellungen hier, und Herr Dr. Schwenke ist unser Experte für Methodik und Statistik. Ich selbst bin im Bereich Market Access und Pricing tätig. Rucaparib ist für uns bei Clovis Oncology, einem Biotechnologieunternehmen aus Boulder/Colorado mit im Moment weltweit 460 Mitarbeitern, das erste Produkt, das eine FDA- und eine EMA-Zulassung hat. Seit der Markteinführung in 2016 in den USA sind dort bereits 3.700 Patientinnen mit Rucaparib therapiert worden.

Beginnen möchte ich nun mit den beiden Indikationen von Rucaparib, und danach werde ich auf folgende Punkte eingehen: auf die dynamische Therapiesituation im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, auf die dabei zunehmende Bedeutung der PARP-Inhibitoren und im Besonderen auf Rucaparib in der Erhaltungstherapie und als alleinige PARP-Inhibitortherapieoption in der Rezidivtherapie.

Im Mai 2018 hat die Europäische Arzneimittelagentur den PARP-Inhibitor Rucaparib als Rezidivtherapie unter bedingten Konditionen zu diesem Zeitpunkt als Orphan Drug zugelassen, und zwar – hier die Indikation –

... zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinbasierte Chemotherapie tolerieren.

In dieser Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit für diese Patientengruppe dar.

Im Januar 2019 folgte dann die Zulassung als Typ-II-Variation, indiziert für die Monotherapie für die Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen, die vollständig oder partiell in einer Remission sind. Wir haben beide Indikationen zusammen im März 2019 in Deutschland eingeführt und zur Nutzenbewertung eingereicht; Rucaparib besitzt keinen Orphan-Drug-Status mehr.

Nun zum Ovarialkarzinom: Das Ovarialkarzinom ist eine schwerwiegende maligne Tumorerkrankung, die leider häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und immer noch mit einer schlechten Prognose einhergeht. Als Zahlen: Im Jahr 2014 sind 7.240 Patientinnen neu diagnostiziert worden, und es gab 5.354 Todesfälle. Nach der operativen Behandlung stellen platinbasierte Chemotherapien die bisher allgemeingültige Standardbehandlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Nach der primären Therapie galt bis vor kurzem beobachtendes Abwarten als Standardvorgehensweise. Das spiegelt sich auch im Nutzenbewertungsverfahren hier mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie wider. Ich möchte herausstellen, dass Abwarten beim Ovarialkarzinom Warten auf das Rezidiv oder den Progress bedeutet, also auf das Wiederaufflammen oder das Fortschreiten der Erkrankung.

Chemotherapien sind allerdings mit starken Nebenwirkungen und großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Chemotherapien werden aufgrund der kumulativen Toxizitäten und der Hypersensitivitäten und wegen des stetigen Wirksamkeitsverlustes durch immer wieder folgende Chemotherapien mit zunehmender Anzahl weiter limitiert. Es besteht sowohl bei der Rezidivtherapie als auch bei der Erhaltungstherapie noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit.

Nun möchte ich zur zunehmenden Bedeutung der PARP-Inhibitoren kommen. Nach aktueller S3-Leitlinie und der Publikation des Konsenspapiers der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie vom Mai 2019 wird der Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie als neuer Therapiestandard empfohlen. Hierzu steht in der aktuellen S3-Leitlinie:

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie soll eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.

Damit lösen PARP-Inhibitoren laut deutscher Leitlinie offiziell das beobachtende Abwarten als neuer Therapiestandard in der Erhaltungstherapie immer mehr ab. Die Erhaltungstherapie zielt ja darauf ab, die Zeit bis zum nächsten Progress und der nächsten Folgetherapie und dadurch das Gesamtüberleben der Patientinnen mittels aktiver Wirkstoffe signifikant zu verlängern. Patientinnen können dabei mittlerweile eine Erhaltungstherapie mit drei PARP-Inhibitoren – Olaparib, Niraparib und Rucaparib – erhalten. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach der individuellen klinischen Situation erfolgen. Dieses neue Therapieparadigma – weg vom passiven Zuwarten, hin zu einer Therapie mit aktiven Wirkstoffen – gibt den Patientinnen die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern. Mit einer PARP-Inhibitor-basierten Erhaltungstherapie konnte inzwischen auch ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, was ja auch durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bestätigt wurde. Daraus entsteht aber auch ein methodisches Dilemma, da das beobachtende Abwarten, also eine passive Therapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie mit einem aktiven Wirkstoff benannt ist.

Jetzt komme ich zu Rucaparib in der Erhaltungstherapie und zur Datensituation: Mit Rucaparib steht nunmehr der dritte PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Verfügung, und auch für die Rezidivtherapie in der Monotherapie ist Rucaparib die einzige zugelassene Option als PARP-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der doppelblinden Studie ARIEL 3 mit 564 Patientinnen untersucht. Die erste Patientin wurde dabei im April 2014 und die letzte im Juli 2016 in den jeweiligen Studienarm der ARIEL-3-Studie randomisiert. 375 Patientinnen wurden also in den Rucaparib-Arm aufgenommen, 189 Patientinnen in den Placebo-Arm. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes bis Ende 2017 befanden sich noch 37 Prozent der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und nur 9 Prozent der Placebo-Patientinnen bereits über zwölf Monate in Behandlung; die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen lag bei 40 Monaten bei einer Gesamtdauer der Studie zu diesem Zeitpunkt im Dezember 2017 von 44 Monaten.

Im progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zu einer weiteren Folgetherapie, meist platinhaltige Chemotherapien, zeigen sich signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress verdoppelt sich für Patientinnen unter Rucaparib auf 10,8 Monate, basierend auf einem vom Prüfarzt definierten Progress. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib mit einer Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung um 63 Prozent. Die erst kürzlich publizierten Analysen Q-TWiST und QA-PFS, die das progressionsfreie Überleben mit patientenrelevanten Symptomscores verbinden, die wir auch in der Stellungnahme schon berichtet haben, weisen nochmals auf die Patientenrelevanz von PFS hin und bestätigen die großen Vorteile für die Patientinnen in dieser Indikation.

Verglichen mit einem passiven Abwarten, ist eine aktive Therapie naturgemäß mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden. Die EMA hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Rucaparib als positiv eingestuft. Laut PSUR-Report vom November 2018 haben sich diesbezüglich zudem keine neuen Signale gezeigt.

Die finalen OS-Daten bleiben weiterhin verblindet und werden abschließend nach dem Erreichen der 70-Prozent-Ereignisrate ausgelesen und für das finale OS ausgewertet werden. Dieser Datenschnitt ist ereignisgetrieben und wird für Ende 2022 erwartet, kann natürlich auch früher erreicht werden oder vielleicht auch – hoffentlich – später. Wir können zum jetzigen Zeitpunkt bereits einen klaren Trend der OS-Daten sehen: Im April 2017 lebten noch 78 Prozent der Patientinnen, beim Datenschnitt im Dezember 2017 noch 70 Prozent der Patientinnen, und bei der letzten Schau auf die Daten in der verblindeten Studie im Juni 2019 lebten noch 49 Prozent der Patientinnen. Das war drei Jahre nach Einschluss der letzten Patientin in die ARIEL-3-Studie. 39 dieser Patientinnen befinden sich noch in Therapie, davon 38 im Rucaparib-Arm der Studie. Diese OS-Dynamik zeigt, dass Rucaparib das Fortschreiten der Erkrankung effektiv aufhalten kann und damit das neue Paradigma – aktive Behandlung statt passivem Zuwarten – eindrucksvoll bestätigt.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: Rucaparib zeigt auf der Basis der signifikanten Ergebnisse Vorteile beim progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur Folgetherapie. Dies ist das primäre Therapieziel einer Erhaltungstherapie in dieser spezifischen Indikation und Patientensituation. Für die Rezidivtherapie ist Rucaparib der einzig zugelassene PARP-Inhibitor. Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Datenschnitten und auch zum Stand Juni 2019 mit 49 Prozent lebenden Patientinnen. Die finale Auswertung der OS-Daten für Rucaparib ist bei einer Ereignisrate von 70 Prozent geplant, also wenn 30 Prozent der Patientinnen noch am Leben sind. Dies wird voraussichtlich Ende 2022 der Fall sein. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann, für diese Einführung. – Ich habe als Erstes Fragen an Frau Professor Lüftner; danach kommt Herr Dr. Heckemann.

Zunächst zur Rezidivtherapie: Nach der Fachinformation wird die Anwendung von Rucaparib ja nicht bei Patientinnen empfohlen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben. Deshalb stellt sich für mich die Frage, welche Patientinnengruppe Sie sehen, die dann noch für eine Behandlung mit Rucaparib in der dritten Therapielinie infrage kommt.

Dann eine Frage für den Bereich der Erhaltungstherapie: Da ist uns eine Formulierung in der S3-Leitlinie ein bisschen aufgestoßen. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme haben Sie Olaparib als alleinigen Therapiestandard für diese Therapiesituation definiert. In der im Januar dieses Jahres erschienenen deutschen S3-Leitlinie wird aber aufgeführt, dass im Rezidiv eines High-grade-Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden „sollte“. Im Subtext ist die Empfehlung aber weiter abgeschwächt; da steht nämlich: „kann angeboten werden“. Dazu bräuchten wir ein wenig Einordnung, wie man hier den Stellenwert mit Blick auf das beobachtende Abwarten, zu dem Frau Dr. Friedmann ja eben Stellung genommen hat, sehen kann.

Schließlich die dritte Frage: In der Erhaltungstherapie haben wir unter Rucaparib einen Nachteil in der Symptomatik gesehen und über die FOSI-18-Subskala gemessen. Wie ordnen Sie das jetzt aus praktischer Sicht ein? – Das wären die drei Fragen an Professor Lüftner; dann kommt Herr Heckemann. – Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Zu Ihrer ersten Frage in der Rezidivsituation: Natürlich gibt es tatsächlich keine Daten zu PARP-Inhibitoren nach PARP-Inhibitoren, und die Studien

laufen auch entsprechend schlecht. Sie rekrutieren eher ungünstig, sodass diese Frage wahrscheinlich noch eine Weile lang unbeantwortet bleiben wird. Dennoch, so muss ich sagen, habe ich zum Beispiel aus meiner praktischen Sprechstunde heraus wirklich gewartet, bis wir gerade die Zulassung für Rucaparib in der Rezidivsituation haben, weil wir immer wieder Patientinnen haben, die tatsächlich im betagten Alter keine Chemotherapie mehr tolerieren können oder wollen. Insofern war ich sehr dankbar, dass ich Patientinnen darauf einstellen konnte. Sehr wohl wird sich das allerdings verdünnen, weil wir zunehmend Patientinnen in früheren Therapiesituationen haben werden, denen bereits ein PARP-Inhibitor gegeben wurde. Aber man darf das auch nicht überschätzen, weil für die früheren Therapiesituationen ja eine objektive Remission Voraussetzung ist. Das ist natürlich nicht bei allen Patientinnen gegeben und gibt den Patientinnen in der Rezidivtherapie die Chance, auch noch einmal einen PARP-Inhibitor zu erhalten.

Ihre zweite Frage bezog sich auf die Erhaltungstherapie und die S3-Leitlinie. Tatsächlich hat die S3-Leitlinienkommission Ovar gerade vor drei Wochen getagt. Wir haben dabei in der neuen Version nochmals den Stellenwert extrem betont und auch noch einmal aufgewertet und von den Konjunktiven gelöst. Das ist unter anderem den Ergebnissen der SOLO-1-Studie mit Olaparib geschuldet.

Die dritte Frage betraf Quality of Life. Wir müssen uns immer vor Augen führen, dass die Alternative gerade auch für die betagte Patientin gegebenenfalls Chemotherapie ist. Das bezieht sich auf die Rezidivsituation, wo viele gar nicht mehr können; das ist ein erheblicher Vorteil. Ansonsten sehe ich das als extrem gut führbar. Wenn ich die Patientinnen einbestelle, üblicherweise alle zwei Wochen, sind es meistens eigentlich Laborwerterhöhungen, die uns gegebenenfalls auffallen. Aber von der subjektiven Verträglichkeit empfinde ich es als sehr wohltuend für die Patientinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Schönermark.

**Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology):** Kurze Ergänzung: Die Leitlinie führt unter dem Kapitel PARP-Inhibitoren die beiden Indikationen A und B auf. Bei der Treatment-Indikation, also der Rezidivtherapie, findet sich die Formulierung „kann“, bei der Erhaltungstherapie ist die Empfehlung „sollte“. Das heißt, der Unterschied ist kein Widerspruch; vielmehr haben eben die beiden unterschiedlichen Indikationen einen unterschiedlichen Empfehlungsgrad.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu, Frau Müller? – Dann dazu Frau Müller, anschließend Herr Dr. Heckemann.

**Frau Dr. Müller:** Es gibt, so wie ich das lese, in der S3-Leitlinie explizit für die Erhaltungstherapie zwei abweichende Formulierungen. In dem Kästchen gibt es die Empfehlung „sollte angeboten werden“ – wohl gemerkt, „angeboten“, nicht appliziert –, und dann gibt es auf Seite 4 unter der Überschrift „PARP-Inhibitoren“ folgende Formulierung:

Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, kann eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (hier Olaparib) angeboten werden.

Also, es geht hier explizit um die Erhaltungstherapie, und die Voraussetzung hierfür war eine positive Testung bezüglich BRCA 1/2. Da gibt es unterschiedliche Formulierungen an zwei verschiedenen Stellen. Ich denke, darauf hat Herr Professor Hecken auch abgestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau, ich habe hier ausdrücklich auf die Erhaltungstherapie rekurriert.

**Frau Dr. Müller:** Genau. Das war für uns auch etwas verwirrend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber da sagt Frau Lüftner ja, das sei jetzt geklärt.

**Frau Dr. Müller:** „Sollte“ ist auch optional; das ist halt eine starke Empfehlung, auch im Zusammenhang mit „angeboten“. Aber trotz alledem, „kann“ und „sollte“ ist auch noch mal ein Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner noch einmal und dann Herr Heckemann.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich muss jetzt sagen, ich bin mir nicht sicher, ob die aktuelle konsentrierte Überarbeitungsversion, die Konsensusversion, schon online steht. Wir haben darüber vor drei Wochen in Frankfurt sechs Stunden lang diskutiert. Das ist sicherlich wirklich aufgewertet worden. Es gab auch nur zwei Punkte in der Leitlinie, die überhaupt diskutabel waren. Einer davon waren die PARP-Inhibitoren. Ich glaube, das wird sich dann sehr schnell auflösen. Aber darüber wurde hinreichend diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Formulierung, auf die ich rekurriert habe, ist aus der Fassung vom Januar. Also, das ist nicht die neue Fassung, die wir hier noch nicht gesehen haben. Okay. – Herr Dr. Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Meine Frage geht an den pU. Wir haben hier wieder einmal folgende Konstellation: Es gibt ein doch relativ deutliches Ergebnis bei dem PFS und auch bezüglich des Beginns der Folgetherapien. Allerdings relativiert sich dies natürlich durch die in der ARIEL-3-Studie wieder einmal nicht erhobene Lebensqualität. Daher muss ich einfach einmal fragen. Sicherlich können Sie sagen, die Studien würden ja nicht für den G-BA gemacht; das ist richtig. Aber ich kann mir auch nicht vorstellen, dass sich sonst auf der Welt niemand in solch einem Fall für die Lebensqualität interessiert. Deshalb ist meine Frage: Warum wurde sie nicht erhoben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Friedmann.

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Die ARIEL-3-Studie wurde ja 2013 konzipiert, und zu diesem Zeitpunkt hat sich Clovis Oncology für FOSI-18 entschieden. Das ist die Situation, die wir jetzt haben. Wir haben auch dazugelernt. Wenn wir Studien anschauen, die wir jetzt aufgesetzt haben, so verwenden wir auch zusätzliche andere Instrumente.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich denke, Sie sprechen jetzt von der ARIEL-4-Studie im Anwendungsgebiet der Behandlungen in der Drittlinie. Könnten Sie noch einmal etwas dazu ausführen, welche Art Studie das ist, eine vergleichende Studie? Interessant wäre auch,

gegen was, welche Lebensqualitätsdaten Sie da erheben wollen – Sie haben ja gesagt, Sie haben dazugelernt – und wann Sie da Ergebnisse erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Friedmann.

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Die ARIEL-4-Studie ist eine konfirmatorische Studie, die für die Rezidivtherapie gemacht wird. Dort verwenden wir eben andere Instrumente. Ergebnisse erwarten wir ebenfalls in 2022.

Welche Instrumente haben wir in der ARIEL-4-Studie verwendet? – Dabei haben wir den entsprechenden QLQ-OV28 und QLQ-C30 als Quality of Life Questionnaire verwendet, und wir haben auch den EQ-5D verwendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Marx bitte, oder haben Sie noch eine Nachfrage, Frau Müller? – Ja, gut.

**Frau Dr. Müller:** Zu den Komparatoren, für das Protokoll: Wogegen vergleichen Sie in der Studie?

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Die Komparatoren in der ARIEL-4-Studie sind Paclitaxel oder eben eine platinbasierte Therapie in Kombination mit Paclitaxel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage zu dem hohen Anteil an Zensierungen, der die Interpretation einiger Ergebnisse, insbesondere zum Gesamtüberleben, erschwert. Ich wüsste da gerne, wie Sie sich das erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke für die Frage, Herr Marx. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Letztendlich erklären kann man die hohe Anzahl Zensierungen beim Gesamtüberleben einfach dadurch, dass bisher im Studienverlauf zum Glück noch nicht so viele Patientinnen gestorben sind. Die Studie ist noch relativ am Anfang. Wir haben jetzt eine Nachbeobachtungszeit von ungefähr fünf Jahren. Wir erwarten, dass 70 Prozent Ereignisrate Ende 2022 erreicht werden.

Derzeit gibt es folgenden Stand: Verblindet wurde jetzt im Juni noch einmal nachgezählt, wie viele Ereignisse vorliegen; es sind knapp 50 Prozent. Das heißt, 50 Prozent der Patientinnen sind verstorben. Das reicht eben noch nicht für die ergebnisgetriebene Analyse für das Gesamtüberleben. In der Tat steht gerade in diesen Situationen bei Erhaltungstherapie erst einmal das progressionsfreie Überleben im Vordergrund, weil die Erhaltungstherapie ja gerade den Progress hinauszögern soll. Deswegen konzentriert man sich – das machen die regulatorischen Behörden ebenfalls – hier eben genau auf diesen Endpunkt und genauso auf die anderen Endpunkte, die darum herum stehen. Das sind solche Dinge wie die Zeit bis zur Folgetherapie, die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die, wenn man sich das alles zusammen anschaut, insgesamt ein sehr stimmiges Bild ergeben. In allen diesen Endpunkten sieht man einen Vorteil von ungefähr fünf Monaten, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut, ob es PFS ist oder PFS2, also die Zeit bis zur zweiten Progression, ob man sich die Zeit bis zur ersten oder zu der zweiten Folgetherapie anschaut.

All dies ist sehr stimmig, und wir sehen im Gesamtüberleben derzeit eben mit dem Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, eine Eventrate oder Ereignisrate von knapp 20 Prozent, aber auch hier schon eine Hazard Ratio von 0,88. Das heißt, der Punktschätzer ist schon auf der richtigen Seite; aber man kann eben noch nicht so viel sagen, weil die Unsicherheit sehr hoch ist. Das liegt aber einfach daran, dass wir noch relativ früh in dieser Studie sind, das heißt, die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben noch nicht ausreichend ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Marx, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Marx:** Dazu folgende Rückfrage: Wenn Sie sagen, dass die Studie am Anfang ist und wenig Events eingetreten sind, bedeutet dann diese hohe Anzahl an Zensierungen einen hohen Anteil von Lost to Follow-up, oder was können Sie dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** In der Tat ist es so, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt knapp 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung haben. Das sind die von Frau Friedmann schon angesprochenen 39 Patientinnen, die noch unter Therapie sind, und die anderen Patientinnen, die noch in Nachbeobachtung sind. Außerdem gibt es natürlich einen gewissen Anteil, nämlich knapp 50 Prozent der Patientinnen, die verstorben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch noch eine Nachfrage zu dem Punkt; Herr Marx hat einige Dinge schon adressiert. Mir ist bis jetzt Folgendes noch nicht ganz klar geworden. Wir haben hier ja häufiger Bewertungen, bei denen wir relativ unreife Daten haben. Wir haben in beiden Armen ungefähr 20 Prozent Events. Gibt es hier beim Overall Survival eine Unsicherheit, die über diejenige hinausgeht, die natürlich entsteht, wenn man unreife Ergebnisse hat, womit Sie selbstverständlich Recht haben, oder gibt es dies nicht? Wie sehen Sie das? Da ist eben die Zahl der Patienten, die Lost to Follow-up sind, wichtig; denn wenn schon zu einem frühen Zeitpunkt viele Patienten Lost to Follow-up sind, würde ich nicht erwarten, dass ich dann zu einem späteren Zeitpunkt weniger Zensierungen habe. Wer Lost to Follow-up ist, ist und bleibt das in der Regel. – Das ist der eine Punkt. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas mehr sagen.

Der andere Punkt ist: Das IQWiG geht relativ weit. Sie sagen ja, dass aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen keine aussagekräftigen Ergebnisse vorlägen und sie deshalb die Ergebnisse der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretieren könnten. Also, eigentlich wird die ganze Risk-Benefit-Bewertung vom IQWiG deshalb nicht vorgenommen. Das geht relativ weit. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten. Das IQWiG beruft sich zudem in diesem Zusammenhang auch auf die EMA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke wieder? – Bitte schön.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Ich versuche einmal eine Antwort. Dadurch, dass zu dem Datenschnitt, den wir hier präsentieren können, erst eine Ereignisrate von 20 Prozent erreicht ist, ist auf der einen Seite die Unsicherheit in der Analyse zum

Gesamtüberleben in der Tat sehr hoch. Wir haben auf der anderen Seite Endpunkte, die das IQWiG schon fast traditionell nicht berücksichtigt, unter anderem das progressionsfreie Überleben, wobei wir eben einen sehr großen Effekt sehen – Frau Friedmann hat das auch schon angesprochen –, nämlich eine 63-prozentige Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung.

Hierbei muss man insgesamt Folgendes sehen: Wir haben relativ viele Endpunkte, die in diesem Themenkomplex Progression und Folgetherapie passieren. Hier sehen wir eben diese fünf Monate Vorteil, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut. Für das Gesamtüberleben haben wir keine reiferen Daten als das, was wir hier darstellen können. Die reiferen Daten kommen in 2022. Von daher sehen wir sehr wohl die Bewertung des Risikos gegenüber dem Vorteil schon als bewertbar an, so wie es die EMA auch gemacht hat. Die EMA hat eine Zulassung ausgesprochen, und die Kondition basiert auf der Rezidivtherapie und nicht auf der Maintenance-Therapie. Das heißt, die EMA hat sehr wohl eine Bewertung durchgeführt, hat sich dieses Risk-Benefit-Ratio bestimmt und hat eine Zulassung ausgesprochen.

Wir sehen, was die Wirksamkeit angeht, vergleichbare Ergebnisse, wenn man sich die PARPs anschaut. Insgesamt gehen wir davon aus, dass mit einem Punktschätzer für das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben, der eben unter der Eins ist, sich dies weiterführen wird. Wir haben, wie ich eben schon ansprach, 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung. Wir gehen also sehr wohl davon aus, dass diese Eventrate von 70 Prozent erstens erreicht wird und dies zweitens dann auch verlässliche Aussagen dazu erlauben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben meine Fragen jetzt nur teilweise beantwortet; vielleicht ist das auch nicht möglich. Aber noch einmal ganz konkret: Ist hier ein höherer Anteil von Patienten, die Lost to Follow-up sind, oder irgendetwas anderes, was auffällig ist, über die geringen Eventzahlen hinaus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** In der Tat sehen wir das hier nicht. Das heißt, wir sehen hier keine überraschenden Raten von Lost to Follow-up. Wir sehen natürlich Patienten, die aufgrund verschiedener Ereignisse die Studie abbrechen, wir sehen relativ viele Patienten in der Kontrollgruppe, die auf Basis der Progression die Studie abbrechen. Aber insgesamt haben wir noch relativ viele Patienten unter Beobachtung, sodass wir davon ausgehen können, dass wir am Ende durchaus eine Aussage treffen können, allerdings erst in 2022 bzw. wenn die 70 Prozent erreicht sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Frau Müller, dann Herr Mayer.

**Frau Dr. Müller:** Letzte Nachfrage: Studienabbrecher oder Therapieabbrecher? Therapieabbrecher sollten ja weiter nachverfolgt werden. Oder sind das Studienabbrecher, die die Einwilligung zurückgezogen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Wir haben insgesamt 235 Patientinnen, die noch unter Beobachtung stehen, und davon sind 39 noch in Behandlung. Das heißt, die restlichen ungefähr 190 Patientinnen sind noch unter Beobachtung, auch wenn sie jetzt nicht mehr therapiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Die Zahlen sind jetzt noch verwirrender, als sie vorher waren. Vorhin sprachen wir ja die Dossiergrundlage vom Überleben an, wozu Sie gesagt haben, noch unreife Daten mit ungefähr 20 Prozent Ereignisrate pro Arm. Dann sprachen Sie von hohem Lost to Follow-up bzw. hohem Zensierungsgraden. Zwischenzeitlich hieß es dann in Bezug auf die Betrachtung der Daten im Juni, dass 40 Prozent unter Beobachtung stehen und 70 Prozent der Ereignisse eingetreten sind.

Wie sind die Lost to Follow-up bzw. Zensierungen zum Zeitpunkt des Dossiers, also da praktisch 20 Prozent der Ereignisse eingetreten sind? Da würde mich interessieren, was da praktisch schon an Zensierungen drinsteckt. Diejenigen sind ja unwiderruflich auch später nicht mehr nachbeobachtbar; das heißt, sie sind erst mal weg. Wie ist es zum jetzigen Datenschnitt oder zum Zeitpunkt Juni, wie ist da a) die Ereignisrate und b) sozusagen die Zahl an Patientinnen, die überhaupt nicht mehr beobachtet werden können, weil sie zensiert sind, weil sie Lost to Follow-up sind.

Diese beiden Zeitpunkte würden mich interessieren, weil es ziemlich durcheinandergeschmissen worden ist. Ich verstehe es nicht ganz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also nehmen wir zuerst Herrn Schwenke; dann hat sich Frau Professor Lüftner gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Vielleicht kann ich das noch einmal auseinanderdividieren. Wir brauchen für das Gesamtüberleben eine Ereignisrate von 70 Prozent, um die finale Analyse zu machen. Das wird vermutlich in 2022 der Fall sein. Daher kommen die 70 Prozent. Das heißt, wir müssen eine Eventrate von 70 Prozent erreichen, um die Analyse für das Gesamtüberleben auf der Basis valider Daten machen zu können. Das ist so auch mit der EMA abgesprochen, das ist a priori spezifiziert, und das ist genau der Zeitpunkt, wenn die finale Analyse für das Gesamtüberleben kommt. Das sind die 70 Prozent.

Für den Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, haben wir eine Ereignisrate von ungefähr 20 Prozent in beiden Behandlungsarmen; das heißt, 80 Prozent sind zensiert. „Zensiert“ heißt hier aber nicht, dass diese Patientinnen nicht mehr nachbeobachtet werden, sondern dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes 80 Prozent der Patientinnen noch kein Ereignis hatten. Da sind also Patientinnen dabei, die nicht mehr nachverfolgt werden, aber kein Ereignis hatten, und es sind – und das ist der größte Teil – Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch kein Ereignis hatten, aber weiter beobachtet werden.

Wir haben eben jetzt gerade für Juni nachgeschaut: Wie viele Patientinnen haben wir da noch unter Beobachtung? Dort sind es 42 Prozent der Patientinnen, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wenn man jetzt einen Datenschnitt machen würde – Konjunktiv, weil das kein geplanter Datenschnitt wäre –, dann würden 42 Prozent der

Patientinnen einfach deswegen zensiert werden, weil sie zu dem betreffenden Zeitpunkt noch kein Event hatten. Sie werden aber noch weiter untersucht, weiter beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Nachfrage Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Das ist ja alles klar. Aber mir fehlt jetzt noch die Zahl dazwischen, nämlich die 80 Prozent, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes zum Dossier noch nicht gestorben sind. Da wüsste ich gerne, was von diesen 80 Prozent Gesamtzensierungen richtig zensiert wurde. Ich verstehe unter Zensierungen eigentlich Patientinnen, die nicht wieder auftauchen, die weg sind.

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] schüttelt den Kopf)

– Gut, Sie schütteln den Kopf. Aber ich hätte gerne die Zahlen der Patienten, die praktisch überhaupt noch das Ereignis monitoriert kriegen können, das heißt, die noch beobachtet versterben können, und diejenigen, die nicht mehr beobachtet versterben können von den 80 Prozent, und das Gleiche für den jetzigen nicht gemachten Datenschnitt, weil Sie da von 40 Prozent unter Beobachtung sprechen. Ich weiß aber immer noch nicht, wie groß dann hier die Differenz ist, welche nicht mehr beobachtet werden können. Das ist ja relevant für Ihre 70 Prozent, weil diese 70 Prozent sich ja auf die Ausgangslage beziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Also, es geht um die Frage, wer dann eben noch in der Studie beobachtet verstorbt. – Herr Schwenke, bitte: Wie viele haben Sie noch in der Nachbeobachtung der Studie?

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Ganz generell ist es so: Patienten, die zensiert werden, sind entweder raus aus der Studie oder haben zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht das Ereignis erreicht. Das ist ganz generell die Definition von „zensiert“.

Dann gibt es Patienten, die Lost to Follow-up oder withdrawal sind, also alle diese Themen, wo der Patient raus ist aus der Studie, ohne dass er ein Ereignis hatte. Ich komme noch einmal ganz kurz auf den Juni-Zeitpunkt: Da haben wir eine Todesrate von 50 Prozent, und wir haben 42 Prozent der Patienten, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wir haben eine Lost-to-follow-up-Rate oder, anders gesagt, einen Anteil von Patienten, die kein Ereignis hatten und auch nicht mehr in der Studie sind, von etwa 8 Prozent. Ähnlich ist es eben auch für den ersten Datenschnitt, wobei ich Ihnen da die genaue Zahl nicht sagen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, also 8 Prozent Schwund.

**Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben wir Frau Lüftner, anschließend Frau Müller und Herrn Professor Schönermark. – Dann machen wir zunächst mit Frau Lüftner weiter, dann Frau Müller.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Zu den Daten kann ich mich jetzt nicht äußern. Aber mir ist es aus der klinischen Perspektive wichtig, nochmals auf den primären Endpunkt PFS hinzuweisen. Darüber ist in diesem Haus ja schon viel diskutiert worden. Nur handelt es sich bei der Ovarialkarzinom-Patientin bei Progression um eine hochsymptomatische Patientin:

Sie ist schwer krank, sie hat Aszites, sie hat Pleuraergüsse; sie muss üblicherweise hospitalisiert werden, weil man sie in diesem Zustand nicht nach Hause schicken kann. Insofern ist PFS in dem Falle wirklich ein echter Morbiditätsparameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sicherheitshalber noch zwei ganz kurze Nachfragen zu der Diskussion von eben. Es gibt ja immer diese Kaplan-Meier-Kurve aus dem Dossier für das Overall Survival. Wenn Sie alle Patienten, die kein Ereignis hatten, zensiert haben, handelt es sich aber schon um eine ITT-Analyse, die Sie durchgeführt haben?

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] nickt)

– Okay. Es steht auch so da; aber ich wollte mich noch mal vergewissern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke hat genickt und damit die Frage bejaht; das Nicken haben wir ja nicht im Protokoll.

**Frau Dr. Müller:** Meine zweite Frage geht noch einmal an Frau Professor Lüftner, weil ich auch die Klinik nochmals besprechen wollte. Sie haben hier in Ihrer Stellungnahme wie auch bei früheren Bewertungen im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom auf den hohen Stellenwert des rezidivfreien Intervalls und der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie gerade in diesem Anwendungsgebiet, das im Prinzip für die meisten Patientinnen aus einem Warten auf die jeweils nächste Chemotherapie besteht, hingewiesen. Könnten Sie darauf bitte noch einmal ein bisschen eingehen, vielleicht auch darauf, wie man aus Ihrer Sicht, also aus Sicht der Fachgesellschaft, diesen Vorteil, den Sie in diesem Bereich ja sehen, methodisch gut zeigen könnte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich sehe eher die Patientinnen im einigermaßen fortgeschrittenen Alter, im Median um die 70, die schon therapiemüde und auch therapieunfähig sein können, mit einer Polyneuropathie und einer Knochenmarksinsuffizienz. Insofern sind wir sehr dankbar, wenn wir hier die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie hinausschieben können, um die Patientin gegebenenfalls wieder therapiefähig zu machen, weil ich sonst aufgrund der additiven Toxizitäten ja nicht weiterkomme. Das ist gut abgebildet durch das PFS2, und das ist natürlich immer gut abgebildet durch robuste Lebensqualitätsparameter, deren Erhebung – aber das wurde ja ausgeführt – zu dem Zeitpunkt der Studieninitiierung zwar gewünscht, aber einfach noch nicht selbstverständlich war. Der härteste Endpunkt wäre das Overall Survival; darüber haben wir jetzt auch viel gesprochen. Außer dem PFS, was wir messen, wäre PFS2 schon ein ganz wichtiger Parameter, ebenso die Quality of Life.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Darauf wollte ich noch einmal eingehen. Frau Lüftner, Sie haben gerade gesagt, das ist eine hochsymptomatische Erkrankung im Progress. Aber in dieser ARIEL-3-Studie waren die Patienten nach der Symptomatik, die erhoben wurde, einzig nachteilig in der Intervention, und es sind ziemlich viele Nebenwirkungen aufgetreten, aber Lebensqualität haben wir keine. Das heißt: Wäre nicht irgendwie etwas zu erheben

gewesen, diese hochgradige Symptomatik im PFS, oder liegt es vielleicht daran, dass die Patienten in der Studie um über zehn Jahre jünger waren als Ihre Patienten, also 60 Jahre im Mittel? Das sind ja keine hochbetagten Frauen, würde ich einmal sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Da gebe ich Ihnen recht. Klar, die Studienpatienten sind anders selektioniert. Deswegen sind sie auch jünger. Das ändert aber nichts an der Symptomatik des Ovarialkarzinoms bei Progression. Das ist altersunabhängig, üblicherweise an den gleichen Stellen, wie schon genannt, die serösen Häute, die mit zur Aszites und zu Pleuraergüssen führen. Meines Erachtens ist das Problem – das ist ein methodisches Problem, das wir generell in der Onkologie haben –, dass wir ja sozusagen gerade an diesem Ende der Progression mit der Messung einen solitären Zeitpunkt haben, der relativ eng gefasst ist. Wenn wir die Patientin stationär aufnehmen und zwei Tage lang punktieren, ist diese Symptomatik auch schnell wieder reversibel; das muss man ganz klar sagen. Gerade beim Ovarialkarzinom sind es Zeitpunkte, da sie hochsymptomatisch ist, und dann, wenn wir Drainagen legen oder punktieren, ist es auch wieder relativ schnell kompensierbar. Nichtsdestotrotz ist die Patientin in Progression.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Nachfrage Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich weiß nicht, ob mir da vielleicht der pU helfen kann. Aber ich meine, wenn der Progress festgestellt wird, sind es ja normalerweise nicht zwei oder drei Visiten, sondern es geschieht bei der Visite, bei der sich der Patient vorstellt, bei der er hochsymptomatisch ist, wenn er kommt. Da wird doch auch an dieser Visite irgendetwas erhoben, Gesundheitszustand oder diese Symptomatik. Also, ich verstehe nicht, warum dann praktisch zum Erhebungszeitpunkt alles weg ist; der Gesundheitszustand ist kein Unterschied, die Symptomatik ist sogar nachteilig in der Intervention. Warum da die Symptomatik nicht irgendwie erfassbar ist, das verstehe ich tatsächlich nicht wirklich, muss ich sagen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Da muss ich Ihnen sagen: Ich müsste jetzt noch einmal genau schauen, wann wirklich hier eine Quality-of-Life-Evaluation stattgefunden hat. Aber das ändert nichts an der Tatsache: Die Patienten sind bei Progression symptomatisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schönermark.

**Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology):** Zum Gesamtbild gehört, glaube ich, durchaus auch die Beobachtung oder die Feststellung des IQWiG in der Dossierbewertung, dass wir es hier mit einem Set-up zu tun haben, innerhalb dessen wir in der aktiven Therapie gegen beobachtendes Abwarten messen, wobei nicht ganz unterscheidbar ist, welches therapieassoziierte Symptomatik und welches tatsächlich krankheitsassoziierte Symptomatik ist. Deswegen haben wir bei der Progressionsfeststellung einerseits die radiologische Befundung und andererseits die Befundung, die zusätzlich noch eine klinische Untersuchung und die Messung des Laborparameters beinhaltet, was dann auch erklärt, warum das zeitlich auseinanderliegt. Wenn Sie sich das typische Nebenwirkungsprofil anschauen, das alle PARP-Inhibitoren haben, so sind dabei gastrointestinale Symptome mit Nausea und Bauchproblemen führend. Das überlagert sich extrem zu den Symptomen. Natürlich ist

Aszites ein klares klinisches Zeichen. Aber wir haben eben hier in der Studie wie auch in realiter eine Situation, in der diese beiden Symptome oder Symptommatiken und Ursachen sich überlagern und es deswegen meines Erachtens nicht so ganz klar methodisch abgrenzbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** An diesem Punkt möchte ich auch nochmals einhaken. – Sie haben ja eben schon geschildert, Herr Professor Schönermark, dass es bei der hier erhobenen Symptomatik und den Nebenwirkungen möglicherweise gewisse Überlagerungen gibt. Das Problem haben wir immer, weil man dies nicht immer klar auseinanderhalten kann. In der primären Erfassung machen wir ja keine Kausalitätsbewertung.

Ich hätte da gerne eine Auskunft; ich weiß nicht, ob sie von der DGHO oder auch von Ihnen gegeben wird. Es zeigten sich insgesamt bei den schweren unerwünschten Ereignissen nach CTCAE > 3 in den Gesamtraten Nachteile, auch in einigen Organsystemen – Sie haben es schon erwähnt: Gastrointestinaltrakt, besonders stark Lichtempfindlichkeitsreaktion und auch Erkrankungen des Blutes –; dann aber zeigte sich wiederum ein Vorteil, wohl gemerkt bei einem Placebovergleich – wir reden von der Erhaltungstherapie –, bei dem Organsystem Stütz- und Bewegungssystem, also Skelett, Muskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, was zunächst einmal etwas verwundert. Könnten Sie dazu etwas sagen? Könnte das de facto ein Morbiditätsparameter sein, bei dem man gegebenenfalls statt eines Nebenwirkungsvorteils einen Benefit im Detail sieht? Wie ist das klinisch? Fällt Ihnen dazu etwas ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schönermark.

**Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology):** Wir haben es hier natürlich mit einer Situation zu tun, in der man ein bisschen den Teufel mit dem Beelzebub austreibt. Auf der einen Seite sind wir im Intervall zwischen hochtoxischen platinbasierten Chemotherapien, einer Therapie, die, wie Frau Professor Lüftner auch ausgeführt hat, eben häufig zu irreversiblen Schäden führt, insbesondere zu neurologischen Schäden und Schäden des Knochenmarks. Nach unserer Einschätzung bzw. auch nach dem, was wir von den Klinikern hören, ist das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib, was aber auch für die anderen beiden PARP-Inhibitoren gilt, eine etwas andere Liga, eine etwas andere Schießklasse im Sinne der Beherrschbarkeit und auch im Sinne der Irreversibilität.

Was wir bei Rucaparib spezifisch sehen, ist der Umstand, dass wir bei den hämatologischen Nebenwirkungen anders abschneiden, also geringer, insbesondere bei der Thrombozytopenie. Zudem gibt es eben keine wesentlichen neurologischen Nebenwirkungen, auch keine schweren Nebenwirkungen. In der Anämie ist man ungefähr in der gleichen Schießklasse wie die anderen PARPs, aber auch bei der Neutropenie. Bei all dem, was mit Knochenmarksuppression oder Knochenmarkwirkung zu tun hat, liegen wir also besser, wobei das kein direkter Vergleich ist. Das ist einfach nur eine deskriptive Beschreibung des Nebenwirkungsprofils.

Es gibt inzwischen auch erste Hinweise auf folgenden Sachverhalt; das macht die Kollegin Havrilesky] aus North Carolina, die das auch bei der ASCO vorgestellt hat, mit sehr umfangreichen Patientenpräferenzstudien – schon 2014 ist die erste Studie in *Cancer* erschienen – bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, vor allem mit rezidivierendem

Ovarialkarzinom. Es wurde jetzt nochmals als Poster in einer Subpopulation von Patientinnen vorgestellt, die mit PARP-Inhibitoren behandelt wurden: Die Patientinnen ranken das progressionsfreie Survival als Zielwert mit der absolut höchsten Priorität. Allerdings sind sie auch bereit, dies bei schweren Nebenwirkungen – hier führen die neuropathischen Phänomene, also insbesondere die Neuropathien durch die Platinbehandlung – einzutauschen. Das heißt also: Sie sind bereit, ein kürzeres PFS in einem solchen Discrete Choice Experiment zu akzeptieren, wenn denn die platinbasierten Nebenwirkungen weg sind.

Ob man daraus, wie Sie vorschlagen, einen eindeutigen Vorteil ableiten kann, ist methodisch sicherlich angreifbar. Aber ich glaube, wir würden uns der Einschätzung anschließen, dass PARP-Inhibitoren ein recht beherrschbares Nebenwirkungsprofil haben, insbesondere Rucaparib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da müsste es jetzt eigentlich eine Nachfrage geben. – Ja, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Schönermark, das klingt alles sehr logisch. Aber dann wäre es natürlich umso schöner gewesen, wenn wir hier die Lebensqualität gehabt hätten. Dann hätten wir nämlich genau diesen Deal nachvollziehen können: Sind die Patienten hier bereit, die Nebenwirkungen, die ja durchaus deutlich sind, auf Kosten des früheren Progresses zu akzeptieren? Das ist die gleiche Frage, die sich hier stellt. Man hätte hier die Lebensqualitätsdaten brauchen können, um dann zu sehen, ob möglicherweise eine Drainage angezeigt ist – Aszites habe ich selber oft genug punktiert; wie Sie sagen, geht das Symptom dann schnell weg, sodass es eigentlich nicht so ganz schwierig ist, und sehr invasiv ist der Eingriff auch nicht, also eine beherrschbare Nebenwirkung – oder eben bleibende bzw. deutliche Nebenwirkungen der Intervention in Kauf genommen werden. Hinsichtlich dieser Frage wiederum hätte die Lebensqualität meines Erachtens etwas an Aufklärung bringen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner wird jetzt meine Verwirrung wahrscheinlich beseitigen, denn wir tauschen PFS gegen Lebensqualität.

(Frau Teupen: Ja!)

Frau Lüftner hat aber eben PFS als zentrales Element dargestellt. Außerdem ist vor einer Viertelstunde gesagt worden, das sei alles irgendwie beherrschbar. Also, meine Verwirrung kommt jetzt so langsam an einen Punkt, an dem ich sage: Jou, jetzt müssen wir uns irgendwas Passendes heraussuchen. – Frau Lüftner, können Sie das vielleicht einmal sortieren?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich möchte ganz konkret auf Frau Müllers Fragen eingehen. Zum einen: Die Patienten haben von der Basis her gastrointestinale Probleme; sie haben eine Peritonealkarzinose. Selbstverständlich kann es unter Einleitung eines PARP-Inhibitors zu Übelkeit kommen; aber, mit Verlaub, dafür gibt es Medikamente, das können wir üblicherweise einstellen.

Aber Ihre ganz konkrete Frage war ja auf das skelettale System bezogen. Entweder ist es ein methodischer Zufall, oder, mir durchaus vorstellbar, eine Patientin, die nicht progredient ist, ist mobil, und nichts tut mehr weh als unbenutzte Muskulatur einer nicht beweglichen

Patientin, insbesondere lumbal und nachts. Also, das ist das Einzige, wie ich daraus eine klinische Konklusion ziehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte noch? Die Verwirrung dauert noch an.

– Frau Boldt, bitte.

**Frau Dr. Boldt:** Mich würde noch interessieren, in welchem Versorgungssektor die Patienten bezüglich der Initiierung der Therapie und der Therapiebegleitung behandelt werden. Vielleicht können das der Hersteller und auch Frau Lüftner beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das sind ausschließlich ambulante Patienten. Sie sind ja sozusagen so selektioniert, dass sie eine Remission auf ihre vorangehende platinbasierte Therapie haben. Sie werden ausschließlich ambulant behandelt, und das geht auch gut. Ansonsten wäre das ja wirklich kontraproduktiv. Das heißt, die Patienten sind ambulant zu führen. Selbst dann, wenn sie Nebenwirkungen aufgrund der Therapie haben, werden sie auf keinen Fall hospitalisiert.

**Frau Dr. Boldt:** Meinen Sie ambulant im Krankenhaus oder ambulant in der niedergelassenen Praxis?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Sowohl als auch, in allen ambulanten Sektoren, die wir haben, also bei niedergelassenen Gynäkologen und Onkologen genauso gut wie in MVZs und in Hochschulambulanzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Frau Friedmann.

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Ich möchte noch ergänzen, dass es eben ein Vorteil von Rucaparib und der PARP-Inhibitoren ist, dass es sich um eine orale Therapie handelt und dies den Patientinnen die Möglichkeit gibt, sich in ihrem normalen Umfeld aufzuhalten, soweit es möglich ist, im Vergleich zu einer Chemotherapie, die ja mit intravenösen Behandlungen verbunden und wesentlich schwerwiegender ist, die auch die Patientinnen viel stärker aus ihrem Umfeld herausreißt. Zudem stellt eben auch die Verschiebung der Progression einen enormen Vorteil für die Patientinnen dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine letzte Frage an Frau Professor Lüftner. Dabei geht es um das Anwendungsgebiet A, also die Thirdline-Therapie bei den mutierten Patienten. Da hatten Sie in Ihrer Stellungnahme auch zu unserer benannten zVT Stellung genommen und darauf hingewiesen, dass auch Gemcitabin und Paclitaxel hier weitere Optionen wären, wenn eine platinbasierte Chemotherapie nicht mehr infrage kommt. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, wie das in der Realität ist, welchen Stellenwert sie haben; Sie haben auch gesagt, sie seien effektiv.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Natürlich kann man das auch machen, wenn man es bei der individuellen Patientin kann und es auch anstrebt. Wie vorher schon ausgeführt: Diese Patientinnen sind vielfach chemotherapeutisch vorbehandelt, und wir suchen für diese

Patientinnen sehr wohl die Pause, damit sie einmal durchatmen können, sowohl die Patientin subjektiv wie auch ihre Organfunktionen. Paclitaxel ist eine Option, gerade für Patientinnen, die mehrfach vortheraPIert sind und immer wieder angesprochen haben. Das ist ja beim Ovarialkarzinom nicht selten. Aber wenn wir das nicht können, weil wir die Patientin dann in den Rollstuhl bringen, dann bringt uns das nicht voran. Gleichermaßen ist Gemcitabin häufig für vorbehandelte Patienten aufgrund der Thrombopenien einfach zu knochenmarktoxisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das ausreichend, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ich warte noch auf den Stellenwert in der Praxis im Vergleich zu den von uns benannten zVT-Optionen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Der Stellenwert in der Praxis ist der Stellenwert für die Patientin in dem Sinne, dass sie in wirklicher Weise entlastet wird und dass wir Optionen, die wir vielleicht später noch mal brauchen können, wenn die Organfunktionen wiederhergestellt sind, dann später auch nutzen. Also, wenn Sie so wollen, ist das ein Mosaikstein, den wir dazwischenschieben, auf dass sich gegebenenfalls die Neuropathie zurückbildet, damit wir dann gegebenenfalls ein Paclitaxel reinduzieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde: keine weiteren Fragen. – Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht, sofern Sie es wünschen, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, die wir in der vergangenen Stunde diskutiert haben. Wer macht das? – Frau Dr. Friedmann, bitte.

**Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology):** Vielen Dank. – Ich möchte am Schluss zusammenfassen. In der Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit dar. In der Erhaltungstherapie zeigt sich Rucaparib auf Basis der signifikanten Ergebnisse der ARIEL 3 beim progressionsfreien Überleben und hinsichtlich der Zeit bis zur Folgetherapie als eine sehr gute Option. Dies war das primäre Therapieziel der Erhaltungstherapie und ist das primäre Therapieziel in dieser spezifischen Indikation Ovarialkarzinom und der Patientensituation, wie wir auch jetzt hier gehört haben. Die Nebenwirkungen sind handhabbar und können im Bedarfsfall durch symptomatische Behandlung oder auch durch Dosisreduktion therapiert werden.

Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Datenschnitten und auch mit dem Stand Juni 2019 mit 49 Prozent noch lebenden Patientinnen. Eine finale Auswertung der OS-Daten erwarten wir, wie dargestellt, zum Ende 2022. Dies ist dann geplant, wenn noch 30 Prozent der Patientinnen am Leben sind. Wir hoffen, dass es erst später ist, weil dies bedeutete, dass die Patientinnen länger leben.

Zusammenfassend ist es nach der Diskussion und auch dem von Frau Professor Lüftner Dargestellten so, dass die PARP-Inhibitoren und damit eben Rucaparib immer mehr als eine Therapieoption in den Vordergrund rücken und das beobachtende Abwarten als Möglichkeit immer weiter zurückgeht. Das heißt, wir sehen in den letzten fünf Jahren eine deutliche Veränderung der Therapie des Ovarialkarzinoms. – Vielen Dank für die Möglichkeit der Zusammenfassung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann. – Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet

haben. Wir werden das, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und dann eben auch das Verfahren unter Berücksichtigung dessen, was jetzt hier besprochen worden ist, fortführen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-137 Rucaparib (Behandlung)**

Stand: September 2018

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA**

**Rucaparib**

[zur Behandlung des platin sensitiven Rezidivs eines Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Keine*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Keine*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

<b>II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</b>	
<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib L01XX55 Rubraca®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA -Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Doxorubicin L01DB Ribodoxo®	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin ( <i>liposomal</i> ) L01DB01 Caelyx®	Caelyx ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.</li> </ul>
Epirubicin L01DB03 Epimedac®	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Etoposid L01CB01 Vepesid®	In der Monotherapie ist Vepesid K angezeigt <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien.</li> </ul>
Melphalan	Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01AA03 Alkeran®	
Topotecan L01XX17 Hycamtin®	<p>Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär oder Folgetherapie.</li> </ul>
Trabectedin L01CX01 Yondelis®	Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv.
Treosulfan L01AB02 Ovostat®	Ovostat 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-137 (Rucaparib, Behandlung)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. August 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	36
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	51
Referenzen .....	53
Anhang .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
C-P	Carboplatin - Paclitaxel
C-PLD	Carboplatin – Pegylated Liposomal Doxorubicin
DAHTA	DAHTA Datenbank
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOC	Epithelial ovarian cancer
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PFS	Progression-free survival
ROC	Recurrent ovarian cancer
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBD	Trabectedin

TOP Topotecan  
TRIP Turn Research into Practice Database  
WHO World Health Organization

# 1 Indikation

## Indikation A (Behandlung)

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie vertragen

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1380 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 19 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse**

Es konnten keine relevanten IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Lawrie TA et al., 2013 [5].**

Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of PLD (Pegylated liposomal doxorubicin) in women with relapsed EOC (epithelial ovarian cancer).

### **Methodik**

#### Population:

- Women with relapsed EOC of any stage, including patients with both platinum-sensitive and platinum-resistant disease.

#### Intervention:

- PLD in combination with platinum-based therapy versus platinum-based therapy with another agent, e.g. PLD plus carboplatin versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin.
- Other chemotherapy agent(s) versus PLD, e.g. topotecan (TOP) versus PLD.
- PLD plus other agent(s) versus PLD alone or with placebo, e.g. trabectedin (TBD) plus PLD versus PLD.

#### Endpunkt:

- PFS, OS, severe adverse events, Quality of life (QoL), symptom control

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 1990 until February 2013

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### Heterogenität:

- $T^2$ ,  $I^2$  and  $\text{Chi}^2$  statistics; regarded heterogeneity as substantial if the  $I^2$  was greater than 50% and either the  $T^2$  was greater than zero, or there was a low P value (less than 0.10) in the  $\text{Chi}^2$  test.

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies

#### Charakteristika der Population:

- PLD plus carboplatin versus platinum therapy plus another agent or alone
  - SWOG S0200 2008; HeCOG 2010; CALYPSO 2010.
  - women in whom relapse occurred more than six months after completion of a course of platinum-based chemotherapy
- Studies of other drug(s) versus PLD

- ASSIST-3 2007; Colombo 2012; Gordon 2001; Kaye 2012; MITO-3 2008; Mutch 2007; O'Byrne 2002
- Three studies included women with platinum-resistant relapsed EOC only (relapse within six months; ASSIST-3 2007; Colombo 2012; Mutch 2007); two studies included women with platinum-resistant relapsed EOC and partially platinum-sensitive relapsed EOC (relapse within 12 months; Kaye 2012; MITO-3 2008); and two studies included all women with relapsed EOC (Gordon 2001; O'Byrne 2002).
- C. Studies of PLD plus other drug/s versus PLD alone
  - (ASSIST-5 2010; PRECEDENT 2013; M200 2009; OVA-301 2010).
  - Two studies included women with platinum-resistant relapsed EOC only (ASSIST-5 2010; PRECEDENT 2013) and two studies included all women with relapsed EOC (M200 2009; OVA-301 2010).
  - In these studies, one of the following agents was combined with PLD in the experimental arm and evaluated in comparison to PLD, which served as the active control
  - trabectedin (TBD): OVA-301 2010 (672 women);
  - Women in the OVA-301 2010 study had received only one prior platinum-based chemotherapy regimen, whereas the other studies included women who had received up to two previous platinum-based regimens.

#### Qualität der Studien:

- Allocation: Most studies were multicentre studies with central randomisation and treatment allocation after registration with the organising centre, and were therefore at a low risk of selection bias.
- Blinding: All of the included studies were open-label, i.e. the participants and attending healthcare professionals were aware of the associated group allocation; therefore, all studies were at a high risk of performance bias. Only six studies reported assessor blinding or independent radiologist or oncologist review.
- Incomplete outcome data: Attrition rates were high in ASSIST-3 2007 for primary outcomes and we were unable to use these data. Three other studies did not clearly state the total numbers of participants evaluated per outcome (i.e. denominators were missing).
- Most included studies reported their pre-specified outcomes. Three studies reported only limited data in the abstracts of conference proceedings that could not be adequately evaluated for reporting bias. 3 carboplatin studies were judged to be at a high risk of reporting bias.

#### Studienergebnisse:

##### **PLD plus carboplatin versus carboplatin ± other drug/s (platin-sensitive Rezidiv)**

#### Overall survival

- There was no significant difference in OS between treatment arms for the PLD/carbo versus carbo alone comparison (one study, 61 participants; HR 0.69, 95% CI 0.40 to 1.21)

(SWOG S0200 2008) or for the PLD/carbo versus PAC/carbo meta-analysis (two studies, 1164 participants; HR 1.01, 95% CI 0.88 to 1.17;  $I^2 = 0\%$ ; P value 0.85) (CALYPSO 2010, HeCOG 2010) (Quality of the evidence (GRADE): moderate).

#### Safety and adverse events

- **PLD/carbo versus carbo alone:** Women in the combination arm were statistically significantly more likely than those in the carbo alone arm to experience neutropenia and thrombocytopenia (reduced numbers of platelets) in the one small study that evaluated this comparison (SWOG S0200 2008).
- **PLD/carbo versus PAC/carbo:**
- Women in the PAC/carbo group were statistically significantly more likely to discontinue treatment due to toxicity than women in the PLD/carbo group (two studies, 1150 participants; RR 0.38, 95% CI 0.26 to 0.57;  $I^2 = 0\%$ ; P < 0.00001) (Quality of the evidence (GRADE): high).

#### Quality of life

- Only one study (CALYPSO2010) reported QoL outcomes. The mean change in global health scores from baseline scores was significantly better at three months post-randomisation in the PLD/carbo group versus the PAC/carbo group (P value 0.01), but not at six months.
- Scores for peripheral neuropathy (P < 0.001), other chemotherapy side-effects (P < 0.001) and body image (P value 0.02) were significantly worse in the PAC/carbo group at six months.
- These QoL data suffered from high attrition rates (greater than 30%).

#### **Other drug(s) versus PLD**

##### Overall survival

- Five out of seven studies contributed data to the analyses. These studies were clinically heterogeneous in terms of the comparative intervention (e.g. Gemcitabin (GEM), topotecan (TOP), Olaparib (OLA), Patupilone (PAT)) and the platinum-free interval, therefore in all analyses, we subgrouped studies by the comparative intervention and evaluated subtotals only.
- There was no statistically significant difference in OS between the GEM and PLD arms (two studies, 348 participants; HR 1.23, 95% CI 0.81 to 1.88;  $I^2 = 73\%$ ; P value 0.33), although the point estimate favoured the PLD arm.  
1 Studie (MITO-3 2008, N=76) bei Patientinnen mit **platin-resistentem und –teil-sensitivem Rezidiv** zeigte einen signifikanten Effekt zugunsten von PLD (HR 1.51, 95% CI 1.15, 1.98).
- 1 Studie (Mutch 2007, N=99) bei Patientinnen mit **platin-resistentem Rezidiv** zeigte einen nicht signifikanten Effekt zugunsten von GEM (HR 0.98, 95% CI 0.70, 1.38).
- None of the individual studies in any of the other subgroups (Olaparib vs. PLD, Patupilone vs. PLD) showed a statistically significant difference in OS between the experimental and PLD arms, except for the study of TOP versus PLD (Gordon 2001), where OS was significantly longer in the PLD arm (481 women; HR 1.23, 95% CI 1.01 to 1.50).  
**(platinresistent and –sensitive)**

### Safety and adverse events

The statistically significant differences between interventions with regard to G3 to 4 severe adverse events were as follows (by subgroup):

#### GEM versus PLD (two studies; 338 women):

- hand-foot syndrome, RR 0.07 (95% CI 0.01 to 0.54) in favour of GEM;
- neutropenia, RR 2.25 (95% CI 1.46 to 3.47) in favour of PLD

#### TOP versus PLD (one study; 474 women):

- hand-foot syndrome, RR 0.01 (95% CI 0.00 to 0.15) in favour of TOP
- stomatitis, RR 0.05 (95% CI 0.01 to 0.38) in favour of TOP
- anaemia, RR 5.16 (95% CI 2.93 to 9.10) in favour of PLD
- neutropenia, RR 6.31 (95% CI 4.46 to 8.94) in favour of PLD
- thrombocytopenia, RR 27.12 (95% CI 8.69 to 84.67) in favour of PLD
- alopecia, RR 4.75 (95% CI 1.38 to 16.30) in favour of PLD

#### **PLD plus other drug/s versus PLD alone (platinresistent and -sensitive)**

- TBD (trabectedin)/PLD versus PLD (one study, 672 participants): OS was not significantly different between the treatment arms. However, the point estimate favoured the combination treatment (HR 0.86, 95% CI 0.72 to 1.02; P value 0.09) (Quality of the evidence (GRADE): moderate).
- Only the PPS (partially platinum-sensitive) ROC subgroup of arm 1 had a statistically significantly longer OS than the arm 2 subgroup (PLD alone) (HR 0.59; 95% CI 0.42 to 0.82; P value 0.0015)
- Women in the combination arm were significantly more likely than those in the PLD only arm (333 versus 330 women respectively) to experience G 3 to 4 adverse events.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer, PLD/carbo is more effective than PAC/carbo and is better tolerated; PLD/carbo should therefore be considered as first-line treatment in women with platinum-sensitive relapsed EOC. PLD alone is a useful agent for platinum-resistant relapsed EOC, however it remains unclear how it compares with other single agents for this subgroup and in what order these agents should be used. There is insufficient evidence to support the use of PLD in combination with other agents in platinum-resistant relapsed EOC.

### *Kommentare zum Review*

- In den Studien ohne platinbasierte Therapieschemen (TOP vs. PLD und GEM vs PLD) sind teilweise platinresistente und –sensitive Frauen eingeschlossen
- UEs in der Gesamtpopulation untersucht
- Patupilone nicht zugelassen

## 3.3 Systematische Reviews

### Studien zu Bevacizumab

---

**Ruan G et al., 2018 [12].**

The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

We systematically review published data and comprehensively analyze and integrate all published Phase III RCTs to evaluate the efficacy of bevacizumab combinations with different regimens, regardless of first-line treatment or recurrent disease, in patients with EOC.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with epithelial ovarian cancer (EOC)

##### Intervention/Komparator:

- bevacizumab added as maintenance therapy after chemotherapy, or concurrently with chemotherapy followed by a maintenance period

##### Endpunkt:

- PFS and OS, toxicity or adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Chinese Knowledge Infrastructure (CNKI), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on or before June 26, 2017 in English or Chinese

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

##### Heterogenitätsmaß:

$I^2$  ( $I^2 < 50\%$ : fixed effect model)

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies (n=4994)

**Charakteristika der Population:**

**Table I** Characteristics of included studies

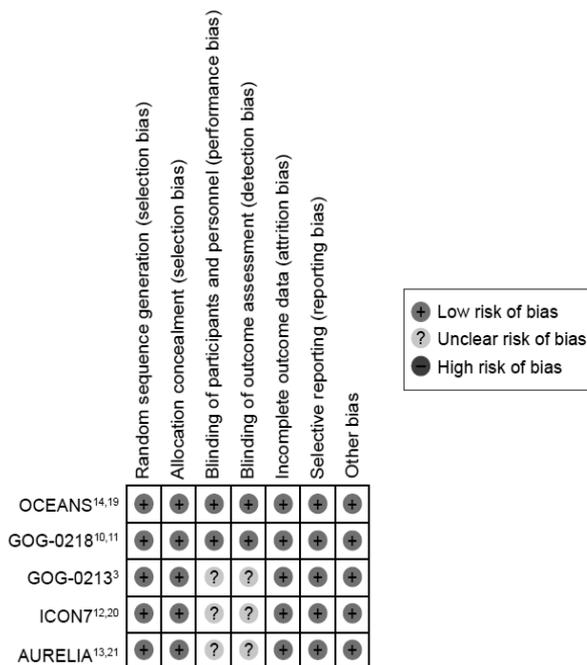
Study	Diagnostic criteria	GOG/ECOG PS	Setting	n	Treating arm	Median age (range)
GOG-0218 <sup>10,11</sup>	GOG	GOG PS 0–2	First-line and maintenance	625	P + C + PL; PL maintenance	60 (25–86)
				625	P + C + Bev; PL maintenance	60 (24–88)
				623	P + C + Bev; Bev maintenance	60 (22–89)
ICON7 <sup>12,20</sup>	Local histopathological findings	ECOG PS 0–2	First-line and maintenance	764	P + C	57 (18–81)
				764	P + C + Bev; Bev maintenance	57 (24–82)
OCEANS <sup>14,19</sup>	NR	ECOG PS 0–1	Recurrent, platinum-sensitive	242	G + C + P (combination and maintenance)	61 (28–86)
				242	G + C + Bev (combination and maintenance)	60 (38–87)
AURELIA <sup>13,21</sup>	NR	ECOG PS 0–2	Recurrent, platinum-resistant	182	PAC or T or PLD	61 (25–84)
				179	PAC or T or PLD + Bev	61 (25–80)
GOG-0213 <sup>3</sup>	NR	GOG PS 0–2	Recurrent, platinum-sensitive	374	P + C	60
				374	P + C + Bev; Bev maintenance	

**Abbreviations:** P, paclitaxel; C, carboplatin; Bev, bevacizumab; G, gemcitabine; T, topotecan; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PAC, weekly paclitaxel; PL, placebo; GOG, Gynaecologic Oncology Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AUC, area under curve; PS, performance status; NR, not reported.

**Qualität der Studien:**

Five published studies<sup>3,11–14</sup> showed a low risk of bias in randomized sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective reporting, and other biases; meanwhile, blinding exhibited a low risk of bias in two published studies<sup>11,14</sup> and was unclear in three open-label published studies.<sup>3,12,13</sup>

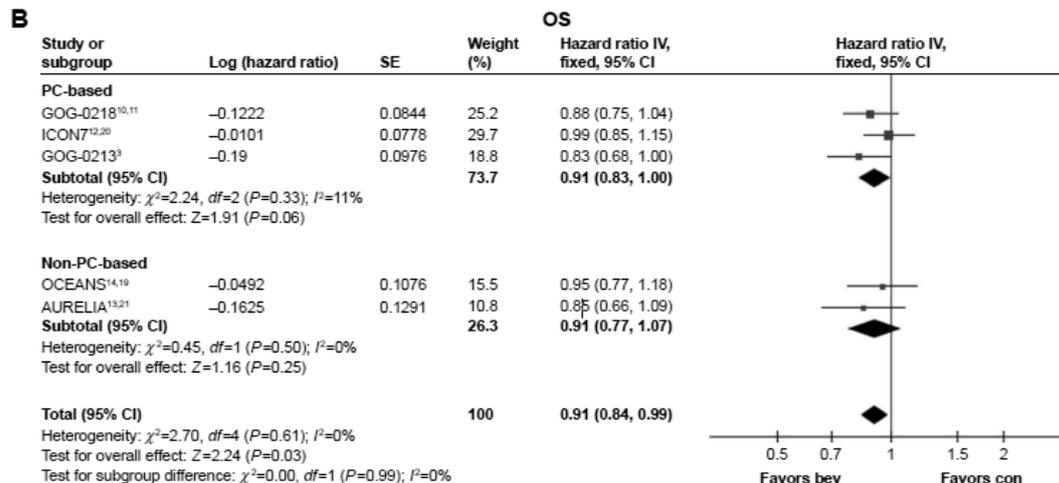
**B**



## Studienergebnisse:

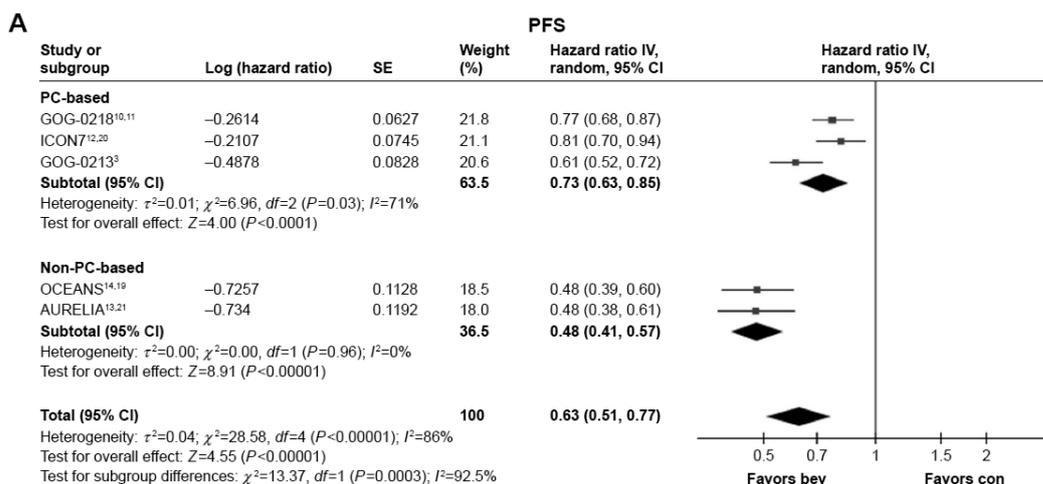
### OS

- PC-based: The other trial, GOG-0213, in which the primary endpoint was OS, showed results that were close to statistical significance for OS (adjusted HR =0.829; 95% CI, 0.683–1.005; P=0.056).
- Non-PC based: OCEANS: HR [95% CI]: 0,95 [0,77; 1,18]



### PFS

- PC-Based: GOG-0213: HR [95% CI]: 0,61 [0,52; 0,72]
- Non-PC-Based: OCEANS: HR [95% CI]: 0,48 [0,39; 0,60]



### Referenzen (recurrent setting)

3. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:779–791.

14. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039–2045.

19. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139:10–16.

13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302–1308.

21. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:3836–3838.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The combination of bevacizumab with a PC-based regimen offers a new treatment option for patients with EOC, especially in those with a high risk of progression.

### *Kommentare zum Review*

- Darstellung aktueller Daten zu den Studien GOG-0213 und OCEANS

---

### **Wang H et al., 2018 [16].**

Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

#### **Fragestellung**

We did a systematic review and meta-analysis of RCTs comparing angiogenesis inhibitors containing therapy with conventional chemotherapy alone or no further treatment for ovarian cancer to reassess the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in different clinical setting, including newly diagnosed ovarian cancer, recurrent patients, and pure maintenance setting.

#### **Methodik**

##### Population:

- women with histologically proven epithelial ovarian cancer of any stage (age,  $\geq 18$  years),

##### Intervention und Komparator:

- angiogenesis inhibitors plus conventional chemotherapy to conventional chemotherapy alone
- angiogenesis inhibitors to no further treatment

##### Endpunkt:

- OS, PFS, and incidence of adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, EMBASE, Central (Cochrane clinical trials database) database, and clinicaltrial.gov. We searched the database from 1994 to March 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Heterogenität:

- I2 (I2 9 50%indicated a moderate to-high heterogeneity), Cochrane Q-test.
- PFS, toxicity: random effect model; OS: fixed effect model

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 trials (with data for 8721 participants)

Qualität der Studien:

- The risk of bias was unclear in the 2 studies that were published in an abstract form.
- Other RCTs reported sufficient information for randomization excluding 2 trials,28,29 for which “Randomize” was used in abstract and text, but further details were not reported, and none was stopped early.
- Moreover, 3 studies22,23,27 lacked blinding to participants and personnel, the other 2 trials25,29 did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation, and only 43,22,27,30 were not funded by industry.

(A)

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian 2012(OCEANS)	+	+	+	+	+	+	?
Bois 2016(NCT01015118)	+	+	+	+	+	+	?
Burger 2011(GOG-0218)	+	+	+	+	+	+	?
Coleman 2015(GOG-0213)	?	?	?	?	?	?	?
Dubois A 2014(NCT00866697)	?	?	?	?	?	?	?
Gottlieb 2012(NCT00327444)	+	+	+	+	+	+	?
Herzog 2013(NCT00791778)	?	?	+	?	+	+	?
Karlan 2012(NCT00479817)	+	+	+	+	+	+	?
Ledermann 2011(NCT00710762)	+	+	+	?	+	+	?
Ledermann 2016(NCT00532194)	+	+	+	+	+	+	?
Monk 2016 (NCT01204749)	+	+	+	+	+	+	?
Oza 2015 (ICON 7)	+	+	+	+	+	+	?
Pignata 2015 (NCT01644825)	+	+	+	+	+	+	?
Pujade-Lauraine 2016(AURELIA)	+	+	+	+	+	+	?
Sehouli 2016(NCT01047891)	?	?	+	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- Auswahl an Studien mit zugelassenen AM (Bevacizumab)

References	Arms	Size	Patients Enrolled	Primary Endpoint	PFS			OS		
					Median (mo)	HR	HR, 95%CI	Median (mo)	HR	HR, 95%CI
Burger et al, 2011 (GOG-0218) <sup>3</sup>	TC + PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.717	0.625–0.824	39.3	0.885	0.750–1.040
	TC + Bev + Bev(m)	623			14.1			39.7		
Aghajaniann et al, 2012 (OCEANS) <sup>21</sup>	GC + PL + PL(m)	242	Platinum-sensitive	PFS	8.4	0.484	0.388–0.605	32.9	0.952	0.771–1.176
	GC + Bev + Bev(m)	242	recurrent		12.4			33.6		
Oza et al, 2015 (ICON 7) <sup>22</sup>	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.93	0.83–1.05	58.6	0.99	0.85–1.14
	TC + Bev + Bev(m)	764			19.9			58		
Pujade-Lauraine et al, 2014 (AURELIA) <sup>23</sup>	PLD/PAC/TOP	182	Platinum-resistant	PFS	3.4	0.48	0.380–0.600	13.3	0.85	0.66–1.080
	PLD/PAC/TOP + Bev	179	recurrent		6.7			16.6		
Coleman et al, 2015 (GOG-0213) <sup>16</sup>	TC	374	Platinum-sensitive	OS	10.4	0.614	0.522–0.722	37.3	0.827	0.683–1.005
	TC + Bev + Bev(m)	374	recurrent		13.8			42.2		

21. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039Y2045.

16. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. A phase II randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). *Gynecol Oncol.* 2015;137:3Y4.

23. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302Y1308.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings clearly lend support to the use of angiogenesis inhibitors in combination with chemotherapy in the clinical management of patients with newly diagnosed (especially for high-risk patients) or recurrent ovarian cancer. However, no statistically significant clinical benefit was identified in the pure maintenance settings.

### Kommentare zum Review

Update zum Review von Li X et al., 2016 [9], allerdings mit anderer Fragestellung. Li X et al.: Analyse in Abhängigkeit der WS-Klasse bzw. Wirkstoff. Aktueller Review: Analyse in Abhängigkeit der Therapielinie.

---

### Li X et al., 2016 [9].

Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials

Siehe auch:

**Ding SS et al., 2014 [1].** Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment

**Zhou et al., 2013 [19].** Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis

**Li J et al., 2015 [8].** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

**Miao H et al., 2017 [10].** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials

## Fragestellung

This meta-analysis aimed to evaluate the efficacy of angiogenesis inhibitors, concurrent with chemotherapy and continued for a maintenance period (the throughout strategy) or maintenance after chemotherapy (the maintenance strategy), in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer.

## Methodik

### Population:

- Advanced ovarian cancer

### Intervention + Komparator:

- anti-angiogenic targeted agents were used as maintenance therapy after chemotherapy, or concurrently with chemotherapy followed by a maintenance period

### Endpunkt:

- progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases and the Cochrane library published between January 2000 and June 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

### Heterogenität:

- $I^2$ : An  $I^2$  value >25% was considered to be large. When there was no statistically significant heterogeneity, a pooled effect was calculated with a fixed-effects model; otherwise, a random-effects model was used.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials comprising four phase II trials<sup>13–16</sup> and eight phase III trials<sup>4–7,11,12,17,18</sup> met the inclusion criteria of this meta-analysis, and 7775 patients were included in the assessment of OS, PFS, and toxicity

### Charakteristika der Population:

- Four trials with a VEGF inhibitor (the bevacizumab group)<sup>4–7</sup> (throughout treatment)

Table 2. Anti-angiogenic agents in randomized clinical trials.

Drug	Targets	Study	No.	Intervention
Bevacizumab	VEGF	GOG-218	1873	Frontline followed by a maintenance period
		ICON-7	1528	Frontline followed by a maintenance period
		OCEANS	484	Second line followed by a maintenance period
		AURELIA	361	Second line followed by a maintenance period

### Qualität der Studien:

- The quality was high in all the studies (Jadad score  $\geq 3$ ).

## Studienergebnisse:

First Author Year/Phase	Patient Stage	Intervention Group	Control Group	HR (95% CI)	
				PFS	OS
Burger RA <sup>4</sup> 2011/III	III or IV	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab, every 3 weeks for 6 cycles Followed by bevacizumab for 16 cycles	Carboplatin + paclitaxel, every 3 weeks for 6 cycles	0.72 (0.63–0.82)	0.92 (0.73–1.15)
Perren TJ <sup>5</sup> 2011/III	I–II (9%) III–IV (91%)	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab, every 3 weeks for 5 or 6 cycles Followed by bevacizumab for 12 cycles	Carboplatin + paclitaxel, every 3 weeks for 6 cycles	0.81 (0.70–0.94)	0.85 (0.69–1.04)
Aghajanian C <sup>6</sup> 2012/III	Recurrent	Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab, every 3 weeks for 6 to 10 cycles Followed by bevacizumab until disease progressed	Carboplatin + gemcitabine, every 3 weeks for 6 to 10 cycles	0.48 (0.39–0.61)	1.03 (0.79–1.33)
Pujade-Lauraine E <sup>7</sup> 2014/III	Recurrent	Single-agent chemotherapy + bevacizumab until disease progressed	Single-agent chemotherapy until disease progressed	0.48 (0.38–0.60)	0.85 (0.66–1.08)

## Toxicity

- In group 1, class-specific adverse events (AEs) caused by bevacizumab were hypertension, proteinuria, wound-healing complications, thrombotic events, and gastrointestinal perforations. The relative risk (RR) for the class-specific adverse events was 4.05 (95% CI 1.99 to 8.27, P<0.001; I<sup>2</sup>=88.1%, P=0.001).
- The most common bevacizumab related grade 3 or higher toxicities were hypertension (RR=58.52, 95% CI 23.84 to 143.65, P<0.001; I<sup>2</sup>=0%, P=0.525) and proteinuria (RR=4.50, 95% CI 2.00 to 10.12, P<0.001; I<sup>2</sup>=37.5%, P=0.202).

6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45

7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8

## Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, angiogenesis inhibitors showed PFS benefit in patients with advanced ovarian cancer. It is important to identify predictive factors to optimize patient selection to obtain OS improvement

---

## Wu Y et al., 2017 [17]:

Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

### Fragestellung

In this present study, the final data and a new RCT (GOG-213) were included to reassess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in ovarian cancer.

### Methodik

#### Population:

Patients with ovarian cancer

#### Intervention

bevacizumab plus chemotherapy

Komparator:

chemotherapy

Endpunkt:

- OS, PFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

May 2016 (Pubmed, EMBASE, Web of Science and Central)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Heterogenität:

I<sup>2</sup> (large heterogeneity: I<sup>2</sup>≤75%; random effect model for meta-analysis)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

5 RCTs (n=4994)

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of 5 RCTs

	GOG218	ICON7	OCEANS	AURELIA	GOG213
Primary endpoint	PFS	PFS	PFS	PFS	OS
Patients enrolled	Stage III (incompletely resectable) or stage IV	Stage I-III or Stage IV or Inoperable Stage III	Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (recurrence ≥6 months after completing platinum-based therapy)	Platinum-resistant recurrent ovarian cancer that had progressed ≤6 months after completing platinum-based therapy	Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer
GOC/ECOG PS	GOG PS 0-2	ECOG PS 0-2	ECOG PS 0-1	ECOG PS 0-2	GOG PS 0-2
Sample size	1248	1528	484	361	748
Average age (year)	60	57	61	61	60
Histology	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer	Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer
Control arm	Cycles 1-6: C (AUC 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + PL, q3w Cycles 7-22: PL, q3w	Cycles 1-6: C (AUC 5 or 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ), q3w	Cycles 1-10: G (1,000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8) + C (AUC 4 on day 1) + PL (15 mg/kg on day 1), q3w	Cycles 1-PD: PAC (80 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15, and 22 q4w); or TOP (4 mg/m <sup>2</sup> , days 1, 8, 15 q4w or 1.25 mg/m <sup>2</sup> , days 1-5 q3w); or PLD (40 mg/m <sup>2</sup> day 1 q4w)	Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Carboplatin (AUC5)
Experimental arm	Cycles 1-6: C (AUC 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Bev (15 mg/kg), q3w Cycles 7-22: Bev (15 mg/kg), q3w	Cycles 1-6: C (AUC 5 or 6) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + Bev (15 mg/kg), q3w Cycles 7-18: Bev (15 mg/kg), q3w	Cycles 1-10: G (1,000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8) + C (AUC 4 on day 1) + Bev (15 mg/kg on day 1), q3w	Cycles 1-PD: Chemotherapy + Bev (15 mg/kg q3w or 10 mg/kg), q2w	Bev (15 mg/kg) + P (175 mg/m <sup>2</sup> ) + C (AUC5), followed by Bev maintenance

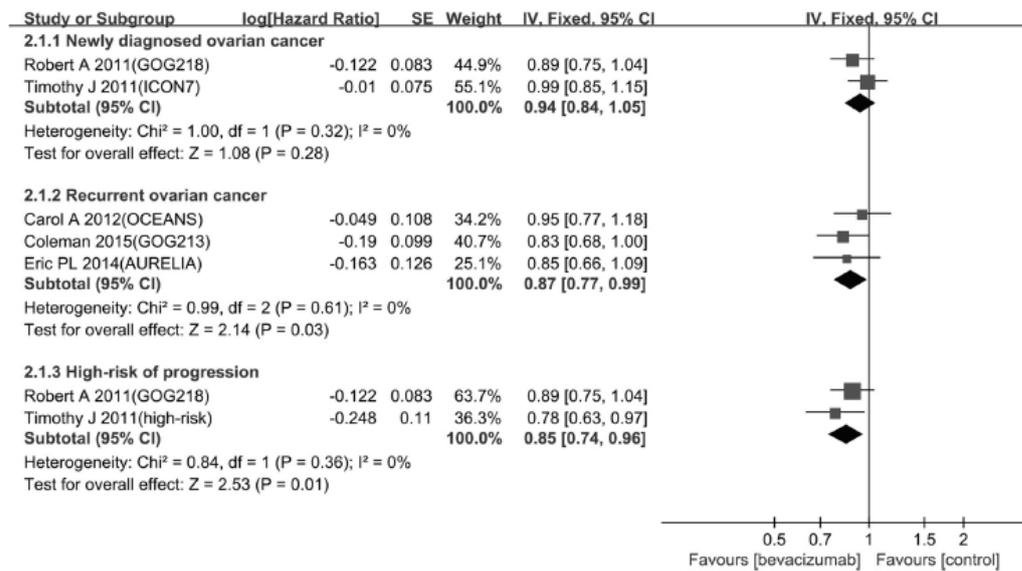
## Qualitätsbeurteilung der Studien

	Robert A 2011(GOG218)	Eric PL 2014(AURELIA)	Coleman 2015(GOG213)	Carol A 2012(OCEANS)	Timothy J 2011(ICON7)	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	?	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	?	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	-	?	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	?	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	?	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	?	+	
Other bias	+	+	+	?	+	

## Studienergebnisse

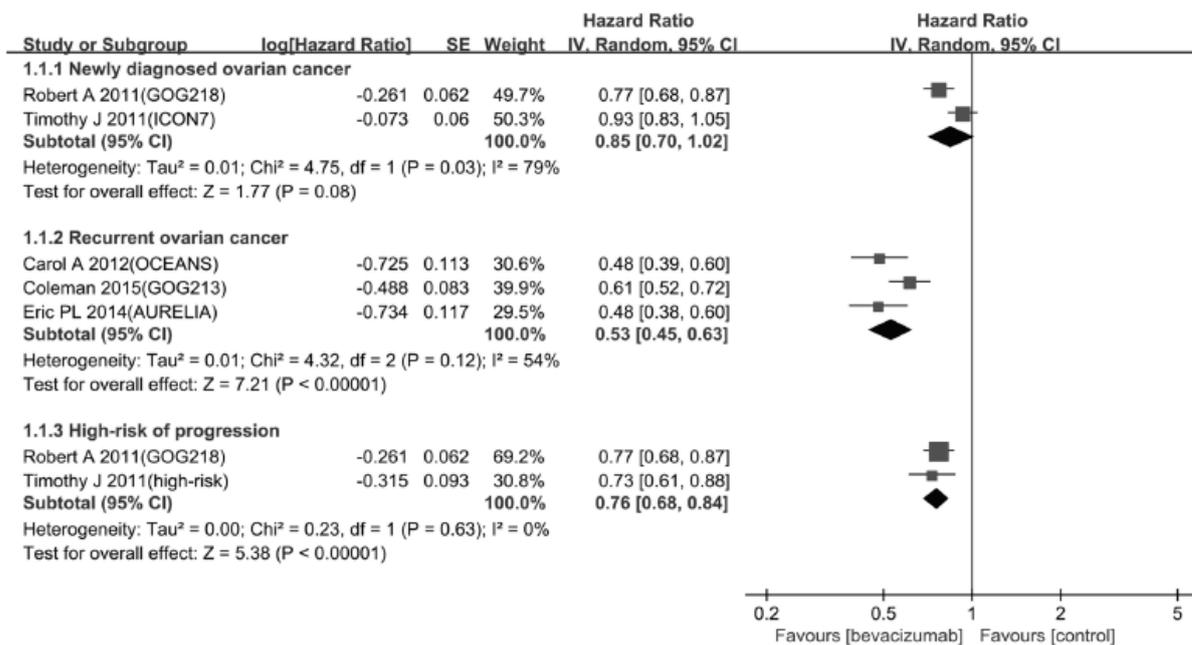
### OS

- 3 RCTs; HR: 0,87 [0,77; 0,99]; p=0,03; I<sup>2</sup>: 0%



### PFS

- 3 RCTs, HR [95% CI]: 0,53 [0,45; 0,63], p<0,00001; I<sup>2</sup>: 54%



### Adverse events

Among this updated analysis, the risks of hypertension, proteinuria, bleeding, wound healing disruption, GI perforations, arterial thrombosis events and venous thrombosis events were significantly increased as follows:

- hypertension (risk ratio (RR) 21.27, 95% CI 9.42-48.02, I<sup>2</sup> = 0%),
- proteinuria (RR 4.77, 95% CI 2.15-10.61, I<sup>2</sup> = 0%),
- wound healing disruption (RR 3.55, 95% CI 1.09-11.59, I<sup>2</sup> = 0%),
- bleeding (RR 3.16, 95% CI 1.59-6.30, I<sup>2</sup> = 0%),
- GI perforations (RR 2.76, 95% CI 1.51-5.03, I<sup>2</sup> = 0%),
- arterial thrombosis events (RR 2.39, 95% CI 1.39-4.10, I<sup>2</sup> = 14%),
- venous thrombosis events (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96, I<sup>2</sup> = 39%)

5. R.L. Colemana MFB, M.F. Brady, T.J. Herzog, P. Sabbatini, D.K. Armstrong, J.L. Walker, B.G. Kim, K. Fujiwara, K.S.Tewari, D.M. O'Malley. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Presented at: Society of Gynecologic Oncology 2015 Annual Meeting on Women's Cancer; March 28–31, 2015; Chicago, Illinois. Abstract 3. doi:10.1016/j.ygyno.2015.01.005.

6. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32: 1302-8. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489.

7. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30: 2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This updated meta-analysis indicates that bevacizumab combined with chemotherapy significantly improved PFS and OS in both patients with high-risk of progression and patients with recurrent OC, with an increased incidence of common adverse events.

#### *Kommentar zum Review:*

- Poolen von Studien zu platin-sensitivem (2 RCT) und platin-resistenten Karzinom (1 RCT)
- Ergebnisse zur Studie von Coleman et al., 2015 in Abstrakt-Form
- Studien zu platinsensitivem Karzinom: Zweitlinien-Therapie

---

### **Yi Y et al., 2017 [18].**

Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: a meta-analysis

#### **Fragestellung**

This meta-analysis aimed to estimate the efficacy and toxicity of various antiangiogenic drugs for the treatment of patients with recurrent ovarian cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with recurrent ovarian cancer, including platinum-sensitive and platinum-resistant patients

##### Intervention + Intervention:

- chemotherapy interventions with or without antiangiogenic drugs

##### Endpunkt:

- PFS, OS, AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were comprehensively searched from January 2000 to May 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

##### Heterogenität:

$I^2$  (fixed effect model when  $I^2 \leq 50\%$ )

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 3 RCTs with bevacizumab

- One RCT applied antiangiogenic drugs during the maintenance phase,4 but the other drugs were fully employed from the beginning of therapy to disease progression in the other 7 RCTs.

Charakteristika der Population:

Table I The basic characteristics of the included randomized controlled trials

Reference	Agent type	Median age (years)	Sample size (n)	Platinum (sensitive/resistant) (n)		Histologic type (n)	Intervention group	Control group
		Exp/Con	Exp/Con	Exp	Con			
Pujade-Lauraine et al <sup>7</sup>	VEGF inhibitor	62/61	179/182	0/179	0/182	Serous (156/152) Endometrioid (8/9) Clear cell (4/12)	Single-agent chemotherapy + bevacizumab until disease progressed	Single-agent chemotherapy until disease progressed
Aghajanian et al <sup>8</sup>	VEGF inhibitor	60.5/61.5	242/242	242/0	242/0	Serous (189/202) Mucinous (3/1) Endometrioid (13/16) Transitional cell (2/2) Clear cell (9/6) Mixed (6/5) Others (20/10)	Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab for 6–10 cycles followed by bevacizumab maintenance	Carboplatin + gemcitabine for 6–10 cycles
Coleman et al <sup>9</sup>	VEGF inhibitor	60/60	335/339	335/0	339/0	Unclear	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab followed by bevacizumab maintenance	Paclitaxel + carboplatin

Qualität der Studien:

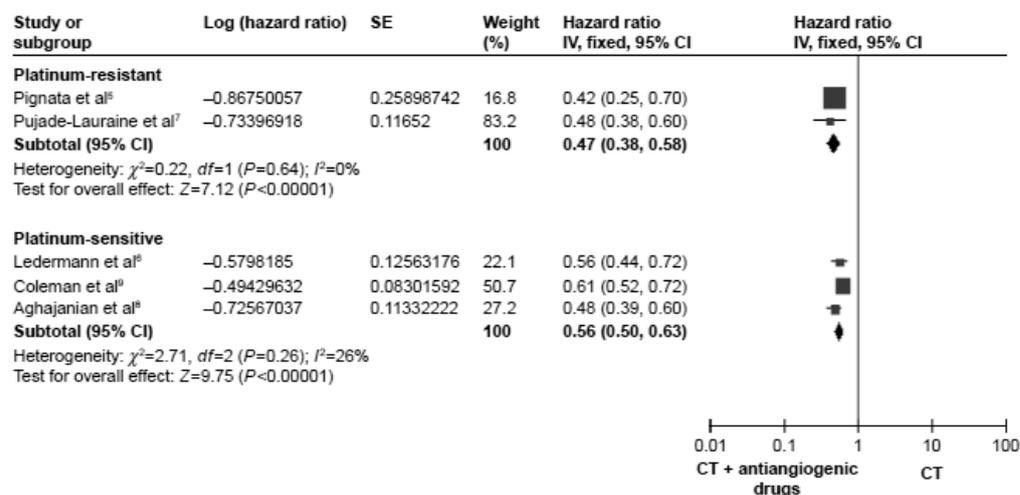
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian et al <sup>8</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Coleman et al <sup>9</sup>	+	?	?	?	+	+	+
Karian et al <sup>10</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann et al <sup>4</sup>	+	+	?	+	+	+	+
Ledermann et al <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Monk et al <sup>11</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Pignata et al <sup>5</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Pujade-Lauraine et al <sup>7</sup>	+	?	+	?	?	+	+

Heterogenität:

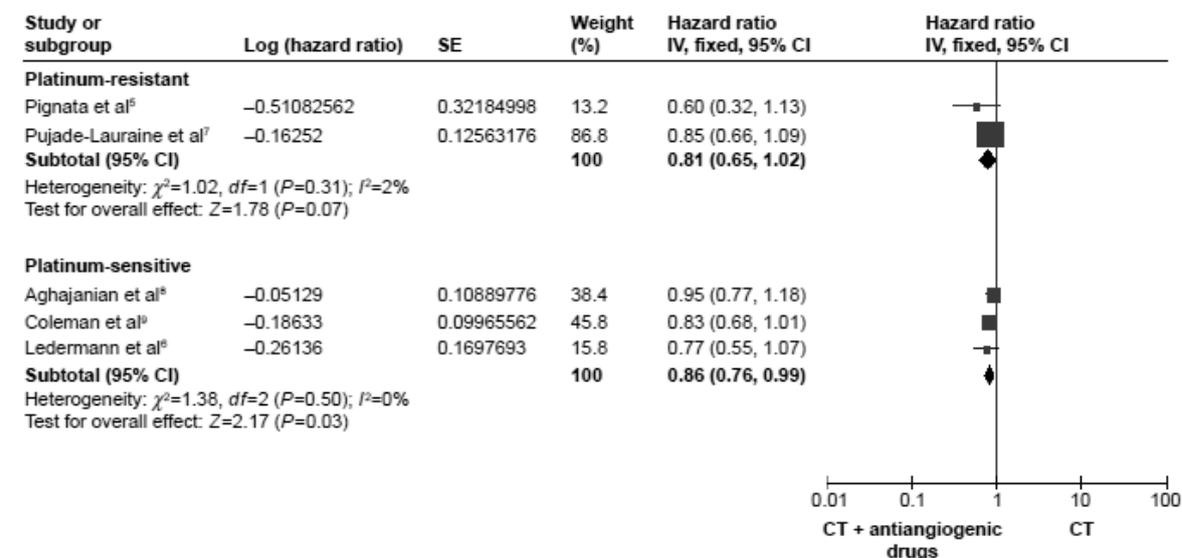
I<sup>2</sup> (fixed-effects model if I<sup>2</sup> ≤ 50%)

## Studienergebnisse:

### PFS



### OS



### Toxicity (adverse effect grade $\geq 3$ , except gastrointestinal perforation [GI P] grade $\geq 1$ )

The incidences of grade 3/4 toxicity were higher when compared with chemotherapy alone but were manageable.

The proteinuria (RR: 15.64, 95% CI: 4.87–50.23,  $I^2=0\%$ ,  $P,0.00001$ ), hypertension (RR: 12.44, 95% CI: 3.62–42.79,  $I^2=32\%$ ,  $P,0.0001$ ), arterial thromboemboli (RR: 4.84, 95% CI: 1.24–18.91,  $I^2=0\%$ ,  $P=0.02$ ), and GIP (RR: 3.62, 95% CI: 2.09–6.26,  $I^2=0\%$ ,  $P,0.00001$ ) were significantly different.

### Platin-sensitiv

8. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10–16.

9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. *Gynecologic oncology*. Presented at: Society of Gynecologic Oncology 2015 Annual Meeting on Women's Cancer; March 28–31, 2015; Chicago, IL, USA. Abstract 3.

6. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1066–1074.

Platin-resistent

5. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):561–568.

7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1302–1308.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The antiangiogenic therapy showed a clear improvement in the PFS in the treatment of relapsed ovarian cancer patients. In addition, the bevacizumab and trebananib groups showed prolonged OS. Antiangiogenesis as a targeted therapy seems to be promising, despite the many uncertainties put forth in our study.

*Kommentar zum Review:*

- Poolen von Studien mit nicht zugelassenes AM
- Ergebnisse zur Zweitlinien-Therapie für Bevacizumab

---

### **Staropoli N et al., 2016 [15].**

Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation

#### **Fragestellung**

The aim of this work is to provide answer to the basic question if available literature actually supports the concept that molecular targeted agents indeed represent valuable tools for the treatment of EOC. In this light, we attempted to identify the relevance of single targeted pathway in molecularly unselected EOC patients and in several subgroups recognized by clinical criteria.

#### **Methodik**

Population:

- Patients with diagnosis of EOC

Intervention:

- targeted therapy-based schedule

Komparator:

- conventional schedule for disease stage

Endpunkt:

- OS, PFS, RR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library, major meeting proceeding databases. January 2004 and June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 studies (n=10530 patients)

Charakteristika der Population:

- 19 were eligible for OS analysis (among them, we underlined, that: 10 were included in anti-angiogenetic analysis; 3 studies were included in anti-EGFR analysis; 3 studies were included in anti-PARP/DNA repair analysis
- 3 trials were included in miscellaneous analysis); 27 were eligible for PFS analysis (among them, we underlined, that: 13 were included in anti-angiogenetic analysis; 4 studies were included in anti-EGFR analysis; 2 studies were included in anti-PARP/DNA repair; 8 trials were included in miscellaneous analysis)

Qualität der Studien:

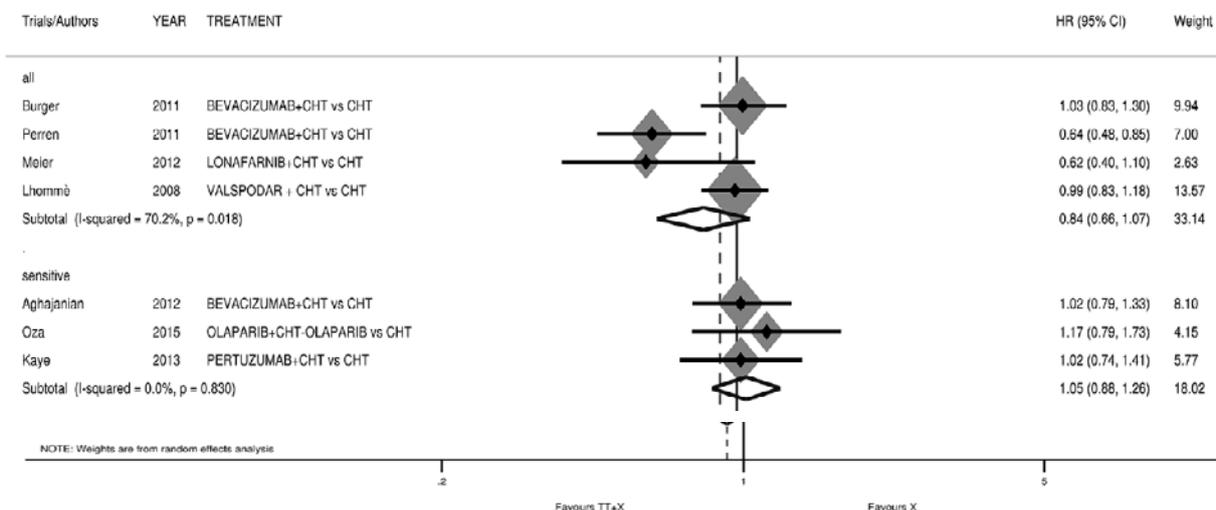
- Twenty trials were scored A (low risk of bias), 9 trials was scored B (intermediate risk of bias), and 1 trial was scored C (high risk of bias)

**Studienergebnisse:**

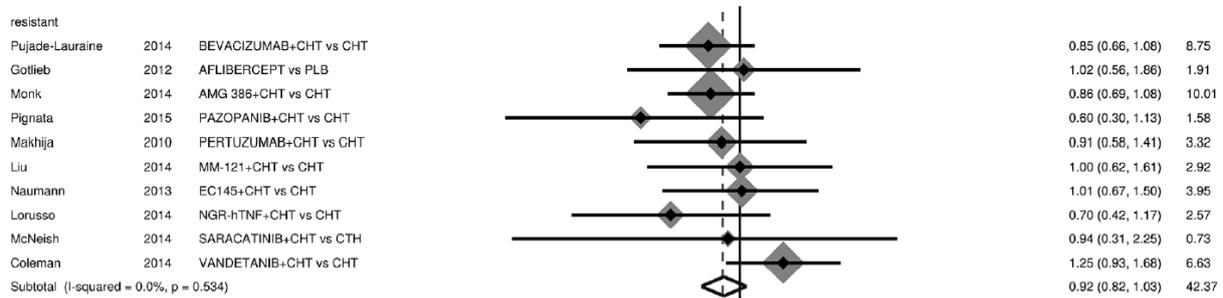
**Overall survival**

Comparison of OS according to platinum status.

Platinum-sensitive: Subtotal: HR [95% CI]: 1,05 [0,88; 1,26] (I2: 0,0%)



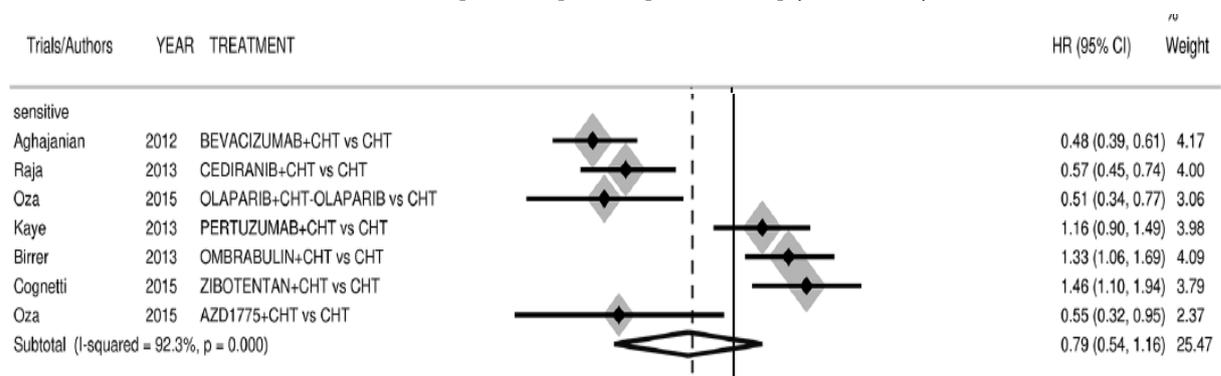
Platinum-resistant: Subtotal: HR [95% CI]: 0,92 [0,82; 1,03] (I2: 0,0%)



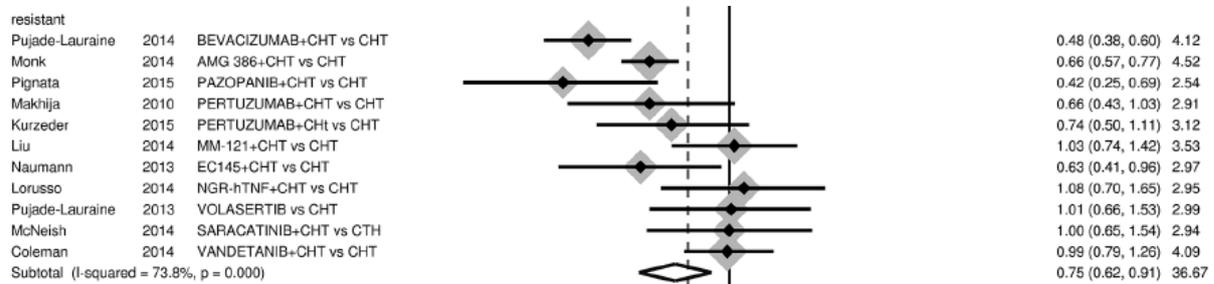
## PFS

### Comparison of PFS according to platinum status.

- Platinum-sensitive: Subtotal: HR [95% CI]: 0,79 [0,54; 1,16] (I<sup>2</sup>: 92,3%)



- Platinum-resistant: Subtotal: HR [95% CI]: 0,75 [0,62; 0,91] (I<sup>2</sup>: 73,8%)



## Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis provide the first evidence that targeted therapy is potentially able to translate into improved survival of EOC patients, with a major role played by anti-angiogenic drugs.

### Kommentare zum Review

- Poolen von unterschiedlichen Studien mit z.T. nicht zugelassenen AM

## Weitere systematische Reviews

---

### Staropoli N et al., 2014 [14].

Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized trials

#### Fragestellung

Ovarian cancer is the leading cause of death among gynecological tumors. Carboplatin/paclitaxel represents the cornerstone of front-line treatment. Instead, there is no consensus for management of recurrent/progressive disease, in which pegylated liposomal doxorubicin (PLD) ± carboplatin is widely used.

#### Methodik

##### Population:

- diagnosis of OC

##### Intervention:

- single PLD or PLD containing regimen

##### Komparator:

- other single agent or PLD-free combination

##### Endpunkt:

- OS, PFS, response rates (RRs), CA125 response, and toxicity rates (TRs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library) and major meeting abstract databases (ASCO and ESMO) and selected studies published between January 2000, at the time of PLD treatment introduction, and January 2013

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane reviewers' handbook for 4 requirements: method of randomization, allocation concealment, blindness, and adequacy of follow-up

Heterogenität: I<sup>2</sup> (Fixed effect and random-effect model)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies (n=5760)

##### Charakteristika der Population:

- 2 front-line (involving 1682 patients), 10 second-line (n=2788 patients, 1669 of which were platinum-sensitive and 1119 platinum-refractory), 2 third line (1290 platinum-refractory patients)

### Qualität der Studien:

- Nine trials were scored A (low risk of bias), four trials were scored B (intermediate risk of bias), and one trial was scored C (high risk of bias)

Table 3. Quality assessment

Included studies	Method of randomization	Allocation concealment	Blindness	Withdrawal and dropout	Baseline	Quality level
Pignata et al. <sup>39</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Bookman et al. <sup>40</sup>	Centralized	Not detailed	No	Detailed criteria	Identical baseline	B
CALYPSO <sup>11</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Bafaloukos et al. <sup>44</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Alberts et al. <sup>43</sup>	Centralized	Not detailed	No	Detailed criteria	Identical baseline	B
Kaye et al. <sup>41</sup>	Centralized	Central office	No	Not detailed	Identical baseline	B
Ferrandina et al. <sup>28</sup>	Centralized	Central office	Yes	Detailed criteria	Identical baseline	A
Mutch et al. <sup>20</sup>	Centralized	Not detailed	No	Detailed criteria	Identical baseline	B
Gordon et al. <sup>36</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
O'Byrne et al. <sup>48</sup>	Not reported	Not detailed	No	Not detailed	Identical baseline	C
AURELIA <sup>46</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Colombo et al. <sup>45</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Vergote et al. <sup>35</sup>	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Rose et al. <sup>47</sup>	Centralized	Not detailed	No	Not detailed	Identical baseline	B

### Studienergebnisse:

#### OS

- PLD was not associated with improved survival in OC patients (pooled HR: 0.94; 95% CI: 0.88–1.02; P = 0.132) and this result was confirmed in all subgroup analyses (including platinum-sensitive patients).
- The trial by Gordon et al. (sensitive + resistant) was the only RCT that reported a significant improvement in OS for PLD compared with topotecan.

#### PFS

- The analyses of study subgroups demonstrate a significant PFS advantage only in second-line setting (pooled HR: 0.85; 95% CI: 0.75–0.91) and in platinum-sensitive patients (3 RCTs: pooled HR: 0.83; 95% CI: 0.74–0.94; I<sup>2</sup>: 62,8%)

#### Toxicity

- We analyzed specifically hematological toxicity: among toxicities, anemia and neutropenia were more frequent in PLD-free treatment groups; however these differences were not statistically significant.

#### Referenzen zu platinsensitiven Karzinom

11. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:3323-9; PMID:20498395; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7519>

43 Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, Lanzotti VJ, Markman M, Southwest Oncology Group. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008; 108:90 - 4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.08.075>; PMID: 17949799

44 Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Papadimitriou C, Bamias A, Fountzilas G, Kalofonos HP, Kosmidis P, Timotheadou E, Makatsoris T, et al. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med* 2010; 8:3; <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-3>; PMID: 20055981

#### Weitere Referenzen

20 Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr., Marciniack M, Naumann RW, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2811 - 8; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6735>; PMID: 17602086 [Crossref],

21 Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:1 - 8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.011>; PMID: 15385103 [Crossref], [PubMed],

28 Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:890 - 6; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606>; PMID: 18281662

37 Markman M, Moon J, Wilczynski S, Lopez AM, Rowland KM Jr., Michelin DP, Lanzotti VJ, Anderson GL, Alberts DS. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol* 2010; 116:323 - 5; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.026>; PMID: 20044128

39 Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, Gebbia V, Musso P, Frigerio L, Del Medico P, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:3628 - 35; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8566>; PMID: 21844495

40 Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27:1419 - 25; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1684>; PMID: 19224846

41 Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, Amnon A, Bell-McGuinn KM, Chen LM, Friedlander M, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:372 - 9; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9215>; PMID: 22203755

42 Vergote I, Finkler NJ, Hall JB, Melnyk O, Edwards RP, Jones M, Keck JG, Meng L, Brown GL, Rankin EM, et al. Randomized phase III study of canfosfamide in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared with pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:772 - 80; <http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181daaf59>; PMID: 20973267

45 Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M, Bae DS, Rzepka-Gorska I, Bidzinski M, Scambia G, Engelholm SA, Joly F, Weber D, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian, primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3841 - 7; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8082>; PMID: 22987083

46 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote IB, Witteveen P, Bamias A, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30:LBA5002.

47 Rose P, Edwards R, Finkler N, Seiden M, Duska L, Krasner C, Cappuccini F, Kolevska T, Brand E, Brown G, et al. Phase 3 Study: Canfosfamide (C, TLK286) plus carboplatin (P) vs liposomal doxorubicin (D) as 2nd line therapy of platinum (P) resistant ovarian cancer (OC). *ASCO Meeting Abstracts* 2007; 25:LBA5529.

48 O'Byrne KJ. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naive relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:203a

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

According to our results, even if PLD treatment produces a minimal advantage in terms of PFS, this effect does not translate into a significant impact in terms of OS.

---

#### **Gibson JM et al., 2013 [4].**

The Role of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

## **Fragestellung**

In order to elucidate the role of PLD in the treatment of ovarian cancer, we conducted this meta-analysis of randomized clinical trials to evaluate the efficacy and the toxicity of (a) a platinum-based regimen containing PLD compared with a platinum-based regimen containing a taxane and (b) PLD as a single agent compared with other single-agent regimens in the treatment of ovarian cancer.

## **Methodik**

### Population:

- histologically confirmed ovarian cancer

### Intervention:

- carboplatin with PLD (C+PLD) or platinum agent

### Komparator:

- carboplatin with paclitaxel (C+P) or taxane

### Endpunkt:

- efficacy endpoints and adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, 1997–2013; ISI Web of Knowledge, 2001–2013; and Scopus, 1999–2013

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### Heterogenität:

- p value <.05, in accordance with the random-effects model developed by DerSimonian and Laird; fixed-effect model was used: no evidence of heterogeneity among the studies

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies

### Charakteristika der Population (Details siehe Anhang)

- Trials included in the C+PLD versus C+P meta-analysis were all randomized multicenter studies
  - 970 patients were treated with C+PLD, and 1,015 patients were treated with C+P.
  - All patients in these three trials had platinum-sensitive ovarian carcinoma.
  - Patients in CALYPSO and Hellenic were previously treated with C+P, whereas patients in MITO-2 were chemotherapy naïve
- The trials included for the monotherapy regimens were also all phase III, randomized, multicenter trials.

- A total of 954 patients were treated with PLD, and 1,145 patients were treated with an alternative monotherapy agent
- All patients had histologically confirmed ovarian carcinoma, but their platinum-sensitivity status differed.

### Qualität der Studien:

Trial or cohort	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Intent-to-treat analysis	Other potential threats
CALYPSO [19]	Random; permuted blocks of 6	Unclear	No	No	No	Yes	Yes
MITO-2 [9]	Random; telephone assignment	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Hellenic [10]	Random; telephone assignment	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Gemcitabine I [16]	Random; telephone assignment	Yes	Evaluators blinded	Yes	Yes	Yes	Yes
Gemcitabine II [21]	Random; unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Topotecan I [22] <sup>a</sup>	First step randomized; second step not randomized	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Topotecan II [13]	Random; unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Canfosfamide [22] <sup>a</sup>	First step randomized; second step not randomized	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Patupilone [15]	Random; telephone assignment	Yes	Evaluators blinded	Yes	Yes	Yes	Yes

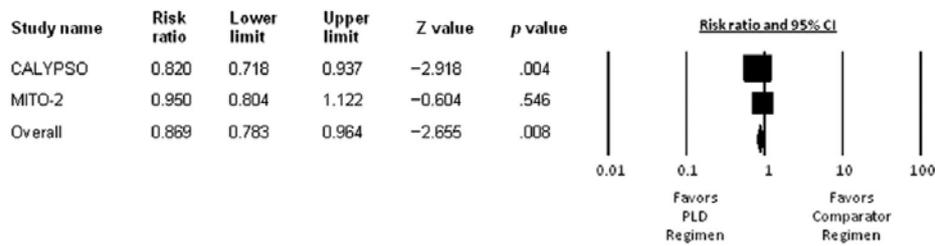
<sup>a</sup>Canfosfamide and Topotecan I are two cohorts of the same trial comparing canfosfamide with PLD or topotecan. Patients were randomized to one of two treatment arms: canfosfamide or topotecan/PLD. Patients in the topotecan/PLD treatment arm chose one of the two treatments.

### **Studienergebnisse:**

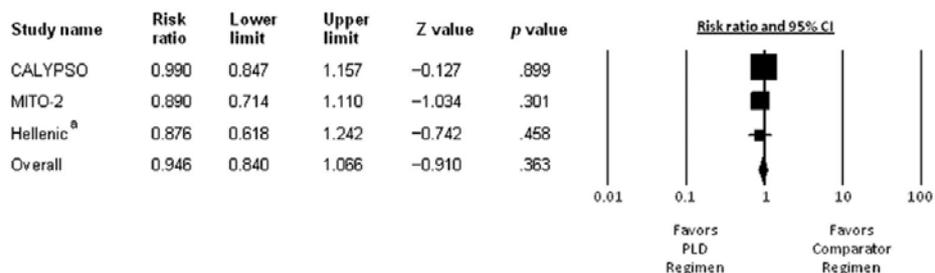
#### C+PLD versus C+P:

- OS: Meta-analysis showed no significant difference in OS between C+PLD and C+P (3 RCTs: HR, 95%CI, 0,84-1,07; p=0,36)
- PFS: Meta-analysis showed that C+PLD was associated with a significant improvement in PFS (2 RCTs: HR, 0.87; 95% CI, 0.78–0.96; p = .008)

## A Progression Free Survival



## B Overall Survival



## Adverse events

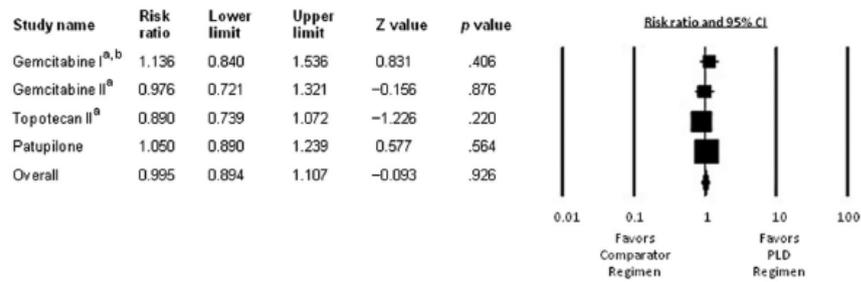
- Meta-analysis showed that C+PLD was associated with a decreased risk of an allergic reaction (RR, 0.43; 95% CI, 0.26–0.71;  $p < .001$ ) and neutropenia (RR, 0.84; 95% CI, 0.76 – 0.93;  $p < .001$ ) compared with C+P.
- C+PLD was associated with an increased risk of anemia (RR, 1.96; 95% CI, 1.37–2.79;  $p < .001$ ) and thrombocytopenia (RR, 3.44; 95% CI, 2.45– 4.84;  $p < .001$ ), which are other indices of myelosuppression in conjunction with neutropenia.
- Grade 2 or higher toxicities: C+PLD was associated with an increased risk of mucositis/stomatitis (RR, 2.48; 95% CI, 1.76 –3.51;  $p < .001$ ), gastrointestinal [GI] toxicity (RR, 1.16; 95% CI, 1.09 –1.23;  $p < .001$ ), and cutaneous toxicity (RR, 5.6; 95% CI, 3.43– 8.81;  $p < .001$ ).

## Monotherapy

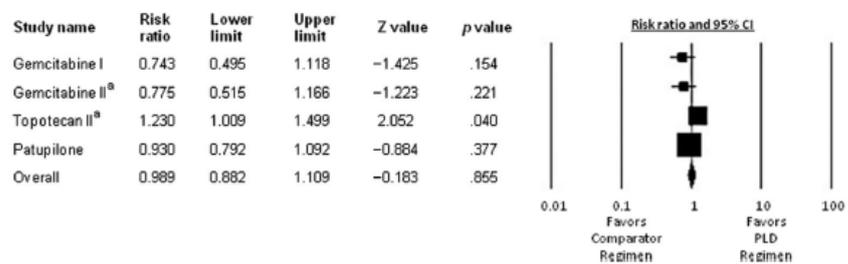
- The meta-analysis showed no difference in PFS (4 RCTs, HR, 0.99; 95% CI, 0.89 –1.11;  $p = 0.93$ ) or OS (4 RCTs, HR, 0.99; 95% CI, 0.88 –1.11;  $p = .86$ ) between single-agent PLD and other monotherapy regimens
- PLD was associated with a decreased risk of neutropenia (RR, 2.37; 95% CI, 1.90 –2.95;  $p < .001$ ), anemia (RR, 1.85; 95% CI, 1.34 –2.54;  $p < .001$ ), thrombocytopenia (RR, 3.52; 95% CI, 2.02– 6.16;  $p < .001$ ), and GI toxicity (RR, 1.81; 95% CI, 1.53–2.14;  $p < .001$ ) compared with the comparator regimens
- PLD was also associated with an increased risk of mucositis/ stomatitis (RR, 0.10; 95% CI, 0.04–0.26;  $p < .001$ ) compared with the other monotherapies .
- The incidence of hand-foot syndrome in PLD-treated groups ranged from 5.5% to 37.5%. There were no cases of hand-foot syndrome in any comparator therapies.

## Efficacy of Monotherapy Regimens

### C Progression Free Survival



### D Overall Survival



9. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628–3635.
10. Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G et al. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med* 2010;8:3.
11. Brundage M, Gropp M, Mefti F et al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—results from the CALYPSO trial. *Ann Oncol* 2012;23:2020–2027.
13. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1–8.
14. Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M et al. Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian, primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3841–3847.
15. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890–896.
18. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal doxorubicin and Carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323–3329.
20. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811–2818.
21. Vergote I, Finkler NJ, Hall JB et al. Randomized phase III study of canfosfamide in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared with pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:772–780.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The findings of our analysis support C+PLD as a possible alternative to C+P for ovarian cancer, with similar efficacy in both regimens. Because the side effect profiles of the two regimens are drastically different, the choice of regimen could reasonably be based on individual patient preference to avoid certain side effects. In the recurrent or refractory setting where platinum resistance is likely to exist, there is similar efficacy among the monotherapy agents, but PLD may be more tolerable.

*Kommentare zum Review*

- Poolen von Studien zum platinsensitivem bzw. platinresistentem Karzinom und Studien zur Erst- und  $\geq 2$ -Linie

### 3.4 Leitlinien

---

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [11].

Version 2.2018

Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

##### Grundlage der Leitlinie

- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen -

##### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literatursuche

##### LoE und GoR

#### **NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

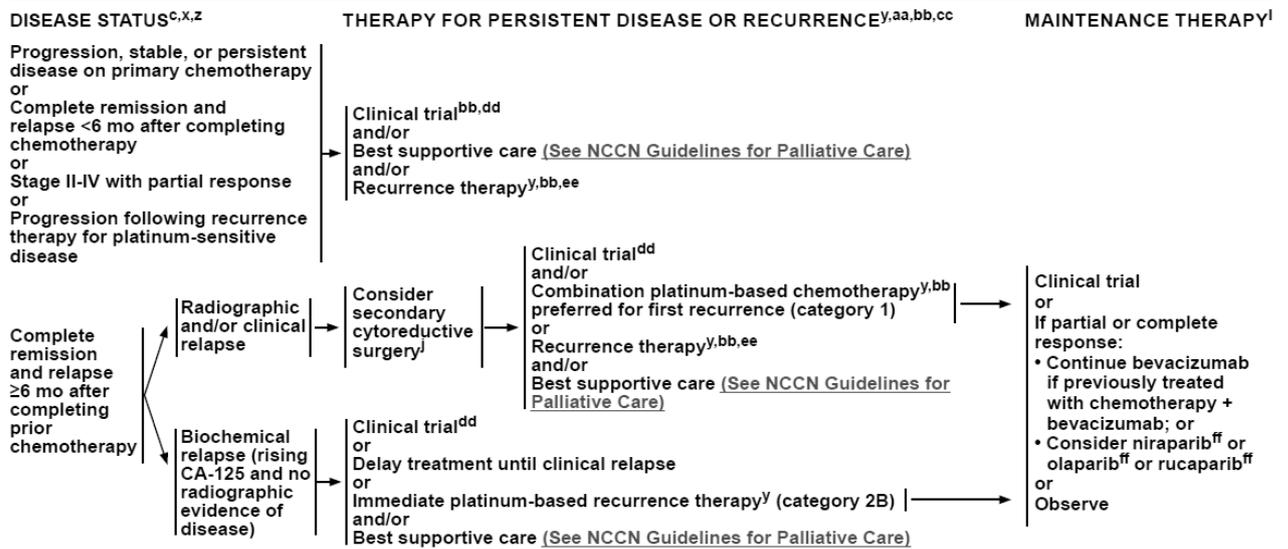
**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

##### Sonstige methodische Hinweise

- *Repräsentativität der Leitliniengruppe unklar*
- *Systematik der Auswahl und Bewertung der Literatur unklar*
- *Ableitung der Empfehlungen unklar*
- *finanzielle Unabhängigkeit unklar*
- *Interessenkonflikterklärungen liegen vor*

# Empfehlungen



<sup>c</sup>See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.  
<sup>d</sup>See Principles of Surgery (OV-A).  
<sup>e</sup>See Principles of Chemotherapy (OV-B) and Management of Drug Reactions (OV-C).  
<sup>x</sup>Validated molecular testing should be performed in a CLIA-approved facility using the most recent available tumor tissue. Testing should include at least: *BRCA1/2*, homologous recombination pathway genes, and microsatellite instability or DNA mismatch repair.  
<sup>y</sup>See Acceptable Recurrence Therapies (OV-B, 5 of 10).  
<sup>z</sup>Tumor molecular testing prior to initiation of therapy for persistent/recurrent disease, if not previously done.  
<sup>aa</sup>During and after treatment for recurrence, patients should be evaluated regularly with tumor markers and repeat imaging (with modalities previously used) to document response and/or disease status.

<sup>bb</sup>Patients who progress on 2 consecutive therapy regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefiting from additional therapy. Decisions to offer clinical trials, supportive care only, or additional therapy should be made on a highly individual basis.  
<sup>cc</sup>See Ancillary Palliative Surgical Procedures (OV-A 4 of 4).  
<sup>dd</sup>Clinical trials with newer agents should be strongly considered.  
<sup>ee</sup>There are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.  
<sup>ff</sup>For those with platinum-sensitive disease who have completed two or more lines of platinum-based therapy. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 03/09/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

OV-6

## PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer<sup>k</sup>

	Cytotoxic Therapy (In alphabetical order) <sup>*</sup>	Targeted Therapy <sup>*</sup>	
Preferred Agents	<b>Platinum-Sensitive Disease<sup>l,m</sup></b> Carboplatin/gemcitabine <sup>2</sup> Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab <sup>n,o,p,3</sup> Carboplatin/liposomal doxorubicin <sup>4</sup> Carboplatin/paclitaxel <sup>5</sup> Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab <sup>l,n,o,p,6</sup> Cisplatin/gemcitabine <sup>7</sup>	<b>Platinum-Resistant Disease</b> Docetaxel <sup>8</sup> Etoposide, oral <sup>9</sup> Gemcitabine <sup>10,11</sup> Liposomal doxorubicin <sup>10,11</sup> Liposomal doxorubicin/bevacizumab <sup>n,o,12</sup> Paclitaxel (weekly) <sup>13</sup> ± pazopanib <sup>14</sup> Paclitaxel (weekly)/bevacizumab <sup>n,o,12</sup> Topotecan <sup>15,16</sup> Topotecan/bevacizumab <sup>n,o,12</sup>	<b>Single Agents</b> Bevacizumab <sup>n,o,17,18</sup> Olaparib <sup>9,19</sup> Rucaparib <sup>f,20</sup>

<sup>\*</sup>NOTE: For LCOH, all regimens are category 2A unless indicated.

[Other Potentially Active Recurrence Therapies on OV-B \(6 of 10\)](#)

[Useful in Certain Circumstances Recurrence Therapies on OV-B \(7 of 10\)](#)

<sup>i</sup>Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

<sup>k</sup>Patients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefiting from additional therapy. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gyn Ca* 2011;21:58-65.) Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

<sup>l</sup>In general, the panel would recommend combination, platinum-based regimens for platinum-sensitive recurrent disease based on randomized trial data, especially in first relapses.

<sup>m</sup>Platinum-based combination therapy should be considered for platinum-sensitive recurrences.

<sup>n</sup>There are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

<sup>o</sup>Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

<sup>p</sup>If response after chemotherapy, bevacizumab can be continued as maintenance therapy until disease progression or unacceptable toxicity. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.

<sup>q</sup>For patients with deleterious germline *BRCA*-mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more lines of chemotherapy.

<sup>r</sup>For patients with deleterious germline and/or somatic *BRCA* mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy.

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY**  
**Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer<sup>k</sup>**

	Regimens (In alphabetical order) <sup>a,l</sup>	Recommended Use
Useful in Certain Circumstances	5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) <sup>n,o</sup>	Mucinous carcinoma
	Capecitabine + oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) <sup>n,o</sup>	Mucinous carcinoma
	Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (platinum-sensitive disease)	Paclitaxel, albumin bound may be substituted for taxane for confirmed hypersensitivity
	Carboplatin/paclitaxel <sup>t</sup>	Elderly patients (> age 70) with platinum-sensitive disease
	Pembrolizumab <sup>25</sup>	Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair-deficient (dMMR) solid tumors <sup>u</sup>

Continued

Preferred Recurrence Therapies on OV-B (5 of 10)

Other Potentially Active Recurrence Therapies on OV-B (6 of 10)

<sup>a</sup>See Discussion for references.

<sup>j</sup>Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

<sup>k</sup>Patients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and Fallopian tube. *Int J Gyn Ca* 2011;21:58-65.) Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

<sup>l</sup>In general, the panel would recommend combination, platinum-based regimens for platinum-sensitive recurrent disease based on randomized trial data, especially in first relapses.

<sup>n</sup>There are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.

<sup>o</sup>Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

<sup>t</sup>For recommended dosing for elderly patients, see OV-B (2 of 10).

<sup>u</sup>Validated molecular testing should be performed in a CLIA-approved facility using the most recent available tumor tissue. Testing should include at least: *BRCA1/2*, homologous recombination pathway genes, and microsatellite instability or DNA mismatch repair.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 03/09/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

**OV-B  
7 of 10**

## **Fotopoulou C et al., 2017 [2].**

*British Gynaecological Cancer Society (BGCS)*

Epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The remit of this guideline is to collate and propose evidence based guidelines for the management of epithelial ovarian-type cancers (ovary, fallopian tube or peritoneal origin) and borderline tumours.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Systematische Suche und Bewertung der Literatur (SIGN-Systematik), informale Konsensusverfahren, externes Reviewverfahren.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- up to August 2014

#### LoE

- 1++ High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias
- 1+ Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
- 1– Meta analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias

- 2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
- 2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
- 2- Case control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytical studies e.g. case reports, case series
- 4 Expert opinion

### GoR

**A** At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT's rated as 1++ and directly applicable to the patient population or

A systematic review of RCTs or a body of studies rated as 1+ directly applicable to the patient population and demonstrating consistency of results.

**B** Evidence from Level 2++ studies directly applicable to the patient population or extrapolated from level 1 studies.

**C** Evidence from Level 2+ studies directly applicable to the patient population or extrapolated evidence from studies rated at 2++.

**D** Evidence from Level 3 or 4 studies or extrapolated evidence from studies rated as 2+.

### Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Leitliniengruppe unklar
- Auswahl der Literatur unklar, finanzielle Unabhängigkeit unklar
- Interessenkonflikte unklar

### Empfehlungen

**Table 1**

The Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) [162] categorisation of patients based on the length of remission following platinum-based chemotherapy. The platinum-free interval is however somewhat theoretical and in real-life exists as a spectrum.

Classification	Definition
Platinum sensitive (PS)	Progress with an interval of >12 months after completion of chemotherapy
Partially PS (pPS)	Progress with an interval of between 6–12 months after completion of chemotherapy
Platinum resistant (PR)	Progress with an interval of less than 6 months after completion of chemotherapy
Platinum refractory (PRef)	Progress during, or within 4 weeks after completion of chemotherapy

### Systemic treatment of recurrent disease

- In patients with longer treatment free intervals (TFI) (>6 months), combination therapies with platinum re-challenge are recommended. (Grade A)
- In patients with short TFIs (<6months) single agent therapy is equally effective and less toxic than combination therapies. (Grade A)

Along with patient factors, including patient choice and performance status, residual toxicities and prior hypersensitivity reactions, the most important factors that inform the choice of chemotherapy for relapsed ovarian cancer are the TFI and platinum-free interval (PFI). The conventional definition of platinum sensitivity is a PFI of greater than six months after cessation of the last platinum-based chemotherapy course and was based on the likelihood of disease response to platinum re-treatment in older studies [107,108]. However, in an era of more accurate imaging techniques and

maintenance regimens, this definition is more complex with the conventional definition of platinum-sensitive disease becoming less useful clinically (Table 1) [109]. While the duration of response to platinum is important, retrospective data also suggest that seeking to extend the platinum-free interval itself may also help improve the patient's subsequent response to platinum re-treatment and there are now several studies supporting this concept [110,111].

In patients with platinum-sensitive or partially platinum-sensitive ovarian cancer recurrence (6–12 months PFI) published clinical evidence reports response rates to second-line therapy ranging between 27% and 33%, regardless of whether platinum-based or non-platinum drugs are used. However, response rates can be a poor measure of benefit, which is better expressed in terms of PFS and combination therapy (such as carboplatin/paclitaxel, carboplatin/liposomal doxorubicin or carboplatin/gemcitabine) would be recommended as this improves PFS and OS in this group of patients [107,112,113].

Trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) have been shown to be more beneficial compared with PLD alone, especially in the group of patients with partially platinum-sensitive disease. The addition of bevacizumab to relapse chemotherapy in the platinum sensitive setting and as maintenance afterwards also increases PFS compared with combination carboplatin/gemcitabine alone [85,114].

In the platinum refractory/resistant setting there does not appear to be any advantage in using combination therapies, which are associated with higher rates of adverse events. In the platinum-resistant setting, second-line single-agent chemotherapy with non-platinum drugs (such as PLD, weekly paclitaxel, etoposide or topotecan) results in short-lived response rates of approximately 10–25% and PFS of 4–5 months and OS of 12–13 months [96].

However, the addition of bevacizumab to conventional chemotherapy has been shown to increase PFS to 6.7 months, with OS of 16.6 months compared to monotherapy (PLD, weekly paclitaxel or topotecan) and improved patient-related outcomes in a carefully selected population [115]. If the patient cannot tolerate chemotherapy and/or symptoms are not requiring a rapid response to chemotherapy, then hormonal treatment could be an alternative, although evidence for benefit is limited [116,117].

## Referenzen

[85] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96 (November (22))1682–91 PubMed PMID: 15547181

[96] Hall M, Rustin G. Recurrent ovarian cancer: when and how to treat. *Curr Oncol Rep* 2011;13(December (6))459–71 PubMed PMID: 22045509.

[107] Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989;59(April (4)) 650–3 PubMed PMID: 2713253. Pubmed Central PMCID: PMC2247161.

[108] Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(May (4))750–5 PubMed PMID: 21543936.

[109] Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. 5th ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer intergroup: recurrent disease. *Ann Oncol* 2016(December) PubMed PMID: 27993805.

[110] Tanguay JS, Ansari J, Buckley L, Fernando I. Epithelial ovarian cancer: role of pegylated liposomal Doxorubicin in prolonging the platinum-free interval and cancer antigen 125 trends during treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(April (3))361–6 PubMed PMID: 19407560.

[111] Colombo N. Efficacy of trabectedin in platinum-sensitive-relapsed ovarian cancer: new data from the randomized OVA-301 study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(May (Suppl. 1))S12–6 PubMed PMID: 21540666.

[112] Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;09(July (7))CD006910 PubMed PMID: 23835762.

[113] Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, du Bois A, Parmar MK, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24(December (12))3028–34 PubMed PMID: 24190964.

[114] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(June (17))2039–45 PubMed PMID: 22529265. Pubmed Central PMCID: 3646321

[115] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(May (13))1302–8 PubMed PMID: 24637997.

[116] Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;08(December (12))CD007926 PubMed PMID: 21154390. Pubmed Central PMCID: 4164823.

[117] Wuntakal R, Seshadri S, Montes A, Lane G. Luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonists for the treatment of relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;29(June (6))CD011322 PubMed PMID: 27356090.

---

## Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [6,7].

DGGG, DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 2.1 – November 2017 (erste Version von 2013)

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der Leitlinie umfasst die Beratung von Hochrisikogruppen, die Diagnostik, die operative und systemische Therapie der frühen und fortgeschrittenen Stadien sowie die Behandlung seltener histologischer Subtypen.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: ca. 3 Jahre

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche für Version 2.1. Aktualisierungsrecherchen von 1.3.2016 – 30.06.2017; auf RCT beschränkt; Version 2.: Recherche von Primärstudien bis 03.2016; Version 1: Leitlinienadaptionen und syst. Literaturrecherche bis 2010

#### Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 2.1.

- Neue Daten zur Genetik des Ovarialkarzinoms
- Langzeitdaten zum Screening
- Lymphonodektomie
- Rezidivtherapie mit PARP Inhibitoren

#### LoE nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen

	(Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## Empfehlungen

8.1.	Alte Kalendarische Einteilung der Rezidive	2013
Level of Evidence <b>1+</b>	<p>Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p>	
	<p><u>Leitlinien:</u> SIGN [2], NHS TA91 [357]  <u>Primärstudien:</u> [52, 422-430]</p>	

Eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platin-freie Therapieintervall ist unzureichend. Die Art der Rezidivbehandlung wird von verschiedenen Faktoren bestimmt. Neben Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit spielen auch genetische Faktoren, wie BRCA-Mutationsstatus, zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte neben dem therapiefreien Intervall eine Rolle. Die alte kalendarische Einteilung mit einem fixen cut-off von 6 Monaten und ausschließlicher Berücksichtigung des Platin-freien Intervalls ist für zukünftige Therapieentscheidungen nicht mehr ausreichend und dient vor allem noch der retrospektiven Vergleichbarkeit von Daten.

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden [429, 431]. Unter Berücksichtigung der oben aufgezählten Faktoren, muss entschieden werden, ob eine erneute platinhaltige Therapie sinnvoll erscheint (Platingeeignetes Rezidiv) oder eine nicht-platinhaltige Therapie zu bevorzugen ist (Nicht-platingeeignetes Rezidiv). Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platinsensitiv.

429. Rustin, G.J., et al., Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(2): p. 419-23.

431. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45(2): p. 228-47.

### 9.2.1. Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (ehemals platin-resistentes Rezidiv)

8.2.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence <b>1+</b>	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.	
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [357] <u>Primärstudien:</u> [422, 423, 425, 432-439]	
8.3.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence <b>1+</b>	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen.	
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [357] <u>Primärstudien:</u> [422, 423, 425, 432-439]	
8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen mit platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegyliertes liposomales Doxorubicin,</li> <li>• Topotecan,</li> <li>• Gemcitabin,</li> <li>• Paclitaxel wöchentlich.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1+</b>	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [357] <u>Primärstudien:</u> [422, 423, 425, 432-439]	
8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	<u>Primärstudien:</u> [440]	

Beim platinresistenten Rezidiv (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie) eines Ovarialkarzinoms wird die Durchführung einer nicht platinhaltigen Monochemotherapie empfohlen. Eine gegenüber anderen Therapien überlegene Aktivität wurde für Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin in randomisierten Studien gezeigt [425]. Bei taxannaiven Patientinnen zeigen Topotecan und Paclitaxel ähnliche Wirksamkeit [423, 433]. Gemcitabin wurde in 2 Studien im Vergleich zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin untersucht. Beide Studien waren als Überlegenheitsstudien gegenüber pegyliertem liposomalem Doxorubicin geplant und verfehlten ihren primären Endpunkt, beide Substanzen scheinen jedoch ähnlich aktiv zu sein [435, 436]. Eine Alkylantientherapie mit Treosulfan oder Canfosfamide war einer Therapie mit Topotecan bzw. pegyliertem liposomalem Doxorubicin unterlegen [432, 441]. Bisher konnte kein Effektivitätsvorteil für eine Kombinationschemotherapie bei platinresistentem Rezidiv aufgezeigt werden [438]. Chemotherapien sind bzgl. des PFS effektiver als endokrine Therapien.

Dies gilt z. B. für die Vergleiche von Treosulfan mit Leuprorelin, sowie Tamoxifen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Paclitaxel [422, 423, 425, 432-438, 442, 443]. Es gibt Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Paclitaxel [444]. Die Kombination sollte nur bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die zuvor keine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben. Gerade der Effekt auf das Sistieren der Ascitesbildung kann jedoch einen wiederholten Einsatz sinnvoll machen, was jedoch einem off-label entsprechen würde. Dem Therapieziel „Optimierung der Lebensqualität“ kommt in der platinresistenten Situation besondere Bedeutung zu [445].

422. Williams, C., I. Simera, and A. Bryant, Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): p. CD001034.

423. ten Bokkel Huinink, W., et al., Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15(6): p. 2183-93.

424. Parmar, M.K., et al., Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, 2003. 361(9375): p. 2099-106.

425. Gordon, A.N., et al., Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3312-22.

432. Meier, W., et al., Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*, 2009. 114(2): p. 199-205.

433. ten Bokkel Huinink, W., S.R. Lane, and G.A. Ross, Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol*, 2004. 15(1): p. 100-3.

434. Vergote, I., et al., Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. 2009(1879-0852 (Electronic)).

435. Ferrandina, G., et al., Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(6): p. 890-6.

436. Mutch, D.G., et al., Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. 2007(1527-7755 (Electronic)).

437. du Bois, A., et al., Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. 2002(0923-7534 (Print)).

438. Sehouli, J., et al., Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26(19): p. 3176-82.

441. Vergote, I., et al., Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 2009. 45(13): p. 2324-32.

442. Kristensen, G., et al., Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer.: A NSGO study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(15S): p. 5508.

443. Lindemann, K., et al., Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer*, 2017. 116(4): p. 455-463.

444. Pujade-Lauraine, E., et al., AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*, 2012. 30(suppl; abstr LBA5002^).

445. Friedlander, M., et al., Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19 Suppl 2: p. S44-8.

## 9.2.2. Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (ehemals platin-sensitives Rezidiv)

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
<b>EK</b>	<p>Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab*</li> <li>• Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Carboplatin/Paclitaxel</li> <li>• Carboplatin/Gemcitabin</li> </ul> <p>*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie</p>	

Durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabin [446, 447] oder Carboplatin/Paclitaxel [448] konnte das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert werden aber nicht das Gesamtüberleben. Daten zur Lebensqualität liegen in diesen Studien jedoch nicht vor (Stand 8/17: Addition von Bevacizumab nur zugelassen bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie).

Die 3 im Nachfolgenden genannten Chemotherapiekombinationen hatten allesamt im Rahmen von prospektiv randomisierten Phase-III-Studien im Vergleich zum jeweils gültigen Standardregime einen positiven Effekt gezeigt. Bei der Therapie des platin sensitiven Ovarialkarzinoms konnten die Kombinationen aus Carboplatin/Paclitaxel [424] und Carboplatin/Gemcitabin [449] einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, bzw. Carboplatin/Paclitaxel auch im Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Platinmonotherapie bzw. Kombination aus Platin/Doxorubicin/Cyclophosphamid nachweisen. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin zeigte einen Vorteil im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel [450].

Eine weitere randomisierte Phase-III-Studie von Carboplatin in Kombination mit Topotecan im Vergleich zu anderen platinbasierten Kombinationstherapien (ohne Bevacizumab) konnte keine Überlegenheit bezüglich des primären Endpunktes 12 Monats-PFS zeigen [451].

Des Weiteren wurde im Rahmen der AGO-OVAR-2.22/NOVA-Studie (NCT01847274) der Effekt von Niraparib 300 mg/d als Erhaltungstherapie nach erfolgreicher platinbasierter Chemotherapie untersucht [452]. Es zeigte sich hierbei ein deutlicher (HR in den drei Subgruppen: 0,27, 0,38, 0,45) signifikanter Unterschied zugunsten einer Erhaltungstherapie bzgl. des PFS mit Niraparib 300 mg/d unabhängig vom BRCA-Status bzw. auch unabhängig von der durchgeführten Testung auf Homologe Rekombinationsdefizienz des Tumors (Stand 8/17: derzeit nicht zugelassen, Bearbeitung durch die Leitliniengruppe erfolgt voraussichtlich in 2018).

Des Weiteren konnte ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen, die mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt wurden, im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet werden; wobei dieser Effekt nur in der Subgruppe der partiell platin sensitiven Rezidive beobachtet wurde [455]. In dieser Subgruppe konnte bisher allerdings keine Überlegenheit einer Nicht-Platinhaltigen Therapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zu einer platinhaltigen Therapie aufgezeigt werden [456]. Somit ist auch in dieser Subpopulation der Standard eine platinbasierte Therapie. Der direkte Vergleich zwischen platinbasierter Kombination versus Trabectedin mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin wurde in der Inovatyon-Studie untersucht. Die Ergebnisse sind noch ausstehend.

424. Parmar, M.K., et al., Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, 2003. 361(9375): p. 2099-106.

446. Aghajanian, C., et al., OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(17): p. 2039-45.

447. Aghajanian, C., et al., Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015. 139(1): p. 10-6.

448. Coleman, R.L., et al., Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(6): p. 779-791.

449. Pfisterer, J., et al., Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*, 2006. 24(29): p. 4699-707.

450. Pujade-Lauraine, E., et al., Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*, 2010. 28(20): p. 3323-9.

451. Sehouli, J., et al., Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol*, 2016. 27(12): p. 2236-2241.

452. Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(22): p. 2154-2164.

455. Monk, B.J., et al., Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3107-14.

456. Pignata, S., et al., Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*, 2017: p. JCO2017734293.

---

**Francis J et al., 2017 [3].**

*Cancer Care Ontario (CCO)*

Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To recommend systemic therapy options for women with recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) including fallopian tube and primary peritoneal cancers.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

systematische Evidenzaufbereitung (inklusive Leitlinien) - Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabelle dargestellt) - formale Konsensusprozesse nicht regelhaft - standardisiertes Reviewverfahren (intern und extern) - Interessenkonflikterklärungen dargelegt

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from April 1, 2011 to May 30, 2017

#### LoE/ GoR:

GRADE strategy was used as an overall critical appraisal guide + Cochrane risk of bias tool

### **Empfehlungen**

#### Chemotherapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer:

- If the option to participate in a clinical trial is not available, combination platinum-based chemotherapy should be considered, providing that there are no contraindications. The decision regarding which combination to use should be based on toxicity experienced with primary therapy, patient preference, and other factors.

Recommended combinations are:

- carboplatin and paclitaxel (C-P)
- carboplatin and gemcitabine
- carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin (C-PLD)
- If combination platinum-based chemotherapy is contraindicated, then a single platinum agent should be considered. Carboplatin has demonstrated efficacy across trials and has a manageable toxicity profile.
- If a single platinum agent is not being considered (e.g., because of toxicity or allergy), then monotherapy with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin is a reasonable treatment option.

A 976-patient study, CALYPSO [2], compared C-P with C-PLD and found an improvement in progression-free survival (PFS) with the C-PLD combination (11.4 vs. 9.3 months;  $p=0.005$ ), a more favourable toxicity profile, no difference in overall survival (OS) (although significantly more patients crossed over to the C-PLD arm), and a superior crossover treatment rate in the C-P arm. Global quality of life (QOL) scores did not differ between groups [3].

A 672-patient study, OVA-301 [4], compared PLD with trabectedin-PLD, and found a statistically significantly improved PFS with the combination (7.3 vs. 5.8 months;  $p=0.019$ ). Despite this finding, which implies the viability of the combination as a treatment option, the trabectedin-PLD combination is not recommended at this time, based on the finding of no differences in QOL [5] or OS [6], the lack of clinical significance of a six-week PFS difference, the lack of comparison with the Gynecologic Cancer InterGroup standard taxane and platinum agent [7], and the elevated rate of adverse events such as raised liver enzymes, non-fatal congestive heart failure, and neutropenia in the combination group.

A study by Sehouli et al. [8] of topotecan versus topotecan combined with other agents did not find a benefit with the combination therapy in a population of mainly platinum-sensitive women; thus, topotecan combination therapy is not recommended.

Two smaller trials that compared PLD with gemcitabine showed no difference in PFS. A small significant difference in OS was found in one trial (56 weeks for PLD vs. 51 weeks for gemcitabine;  $p=0.048$ ) [9]. The adverse events profiles differ for these two agents; therefore, gemcitabine can be considered another option in this patient population, considering patient preference and previous toxicity [9,10].

2. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3323-9.
3. Marth C, Alexandre J, Hanker LC, Brown C, Kaern J, Heywood M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin (C-PLD) versus paclitaxel and carboplatin (C-P) in platinum-sensitive ovarian cancer (OC) patients (pts): treatment at recurrence and overall survival (OS) final analysis from CALYPSO phase III GCIG trial. *J Clin Oncol.* 2011;29 Suppl:abstr 5052.
4. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-14.
5. Krasner CN, Poveda A, Herzog T, Vermorken J, Monk B, Zintl P, et al. Health-related quality of life/patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *J Clin Oncol.* 2009;27 Suppl:abstr 5526.
6. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia F, et al. Final survival results of the randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 Suppl: abstr 5046.
7. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):750-5.
8. Sehouli J, Sommer H, Klare P, Stauch M, Zeimet A, Paulenz A, et al. A randomized multicenter phase III trial of topotecan monotherapy versus topotecan + etoposide versus topotecan + gemcitabine for second-line treatment of recurrent ovarian cancer. Update: full text published in 2008. *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:abstr 5030.
9. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-6.
10. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25 (19):2811-8.

#### For patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer:

- Women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer should be offered chemotherapy with biologics after a discussion concerning the safety profile
- Targeted agents: Bevacizumab combined with combination chemotherapy and as maintenance therapy can be considered.

It was shown that in the platinum-sensitive population of the OCEANS phase III randomized controlled trial (RCT), PFS for bevacizumab with gemcitabine and carboplatin (BEV+CT) was superior compared with carboplatin with gemcitabine plus placebo (CT) (hazard ratio [HR], 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.39 to 0.61). Median PFS of 12.4 months in the BEV+CT arm versus 8.4 months in the CT arm [11].

#### Interpretation of Evidence for Recommendation

- The above listed recommendations are conditional in nature (i.e., “can be considered”) considering the trade-off between the benefits (i.e., PFS) weighed against the harms (i.e., adverse effects).
- Based on moderate quality of evidence in the OCEANS trial [11,14], statistically significantly increased risks for BEV+CT vs. CT were shown for the following adverse events:
  - Serious adverse events (grade 3 to 5): relative risks [RR], 1.53; 95% CI, 1.11 to 2.09
  - Grade  $\geq 3$  hypertension: RR, 21.22; 95% CI, 5.21 to 86.51
  - Grade  $\geq 3$  proteinuria: RR, 12.73; 95% CI, 3.06 to 52.96
  - Notably, very wide confidence intervals were shown for both grade  $\geq 3$  hypertension and proteinuria due to few events in the CT arm (<5 events).

11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.

14. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10-6.

#### For patients with platinum-refractory or platinum-resistant recurrent ovarian cancer:

- Lower levels of response to treatment are expected for this group; therefore, the goals of treatment should be to improve patient's QOL by extending the symptom-free interval, reducing symptom intensity, increasing PFS, or if possible, prolonging life.
- Monotherapy with a non-platinum agent should be considered since there does not appear to be an advantage in the use of non-platinum-containing combination chemotherapy in this group of patients. Single-agent paclitaxel, topotecan, PLD, and gemcitabine have demonstrated activity in this patient population and are reasonable treatment options.
- There is no evidence to support or refute the use of more than one line of chemotherapy in patients with platinum-refractory or platinum-resistant recurrences. There are many treatment options that have shown modest response rates but their benefit over best supportive care has not been studied in clinical trials.
- Bevacizumab combined with chemotherapy (PLD, weekly paclitaxel, or topotecan) can be considered for women who meet the eligibility criteria of the Avastin Use in Platinum-Resistant Ovarian Cancer (AURELIA) phase III RCT; confirmed epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer that had progressed within six months of completing  $\geq 4$  cycles of platinum-based therapy, age  $\geq 18$  years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status  $\leq 2$ , and adequate liver, renal, and bone marrow function. Ineligible patients include those who have received  $> 2$  prior anticancer regimens or who had refractory disease, patients with a history of bowel obstruction (including subocclusive disease) related to underlying disease, a history of abdominal fistula, gastrointestinal perforation, or intra-abdominal abscess, or evidence of rectosigmoid involvement by pelvic examination, bowel involvement on computed tomography, or clinical symptoms of bowel obstruction

#### Qualifying Statements for Recommendation 5

- At the time of the writing of this guideline there are numerous targeted agents in addition to vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, programmed death-1 (PD1) and programmed death ligand-1 inhibitors (PDL1), as well as other immunotherapies that are under investigation and that show promise in early trials. It is likely that one or some of these will become part of the lexicon of treatment protocols in the near future, either independently or in combination with conventional chemotherapy.

#### Interpretation of Evidence for Recommendation 5

- Based on moderate-quality evidence for PFS, there was a beneficial effect of BEV+CT.
- The above-listed recommendation is conditional in nature (i.e., "can be considered") due to the detection of adverse events with the use of BEV+CT. Although based on low quality of evidence, we do accept lower-tiered evidence to inform harms outcomes, thereby tempering the recommendations despite evidence for improved PFS.

---

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [13].**

#### Management of epithelial ovarian cancer

## **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of epithelial ovarian cancer. It excludes the management of borderline tumours.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

repräsentative Leitliniengruppe, Col jährlich dargelegt, Entwicklungsprozess folgt der Systematik der evidenzbasierten Medizin, öffentliche und fachbezogene Konsultation,

### Recherche/Suchzeitraum:

- 2003 bis 2012

### LoE

1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias

1 - Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

2++ High quality systematic reviews of case control or cohort studies

High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

2 - Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies, eg case reports, case series

4 Expert opinion

### GoR

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

**A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; *or*

A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+,

directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results

**B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

**C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

**D** Evidence level 3 or 4; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

GOOD PRACTICE POINTS: Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

### Sonstige methodische Hinweise

- *Suche und Auswahl der Literatur nicht vollständig dargelegt*

- *Col nur auf Anfrage einsehbar*
- *Ableitung der Empfehlungen und Konsensprozesse unklar*

## Empfehlungen

### 6.3.1 systemic therapy in recurrent ovarian cancer

Women with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer should be treated with a platinum based combination with paclitaxel, PLDH or gemcitabine. GOR A

#### LoE: 1+ bis 1++

157. Jaaback K, et al. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11.

158. Fung-Kee-Fung M, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14(5):195-208.

159. Holloway RW, et al. Tolerability, efficacy, and safety of pegylated liposomal Doxorubicin in combination with Carboplatin versus gemcitabine-Carboplatin for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review. *Oncologist* 2010;15(10):1073-82.

160. Main C, et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(9):1-132. iii-iv.

161. Kyrgiou M, et al. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1655-63.

162. Aghajanian C, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.

163. Ferrandina G, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):890-6.

164. Gladieff L, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(5):1185-9.

165. Joly F, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin paclitaxel combination: analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):226-32.

166. Kurtz JE, et al. Ovarian cancer in elderly patients: Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: A gynecologic cancer intergroup (GCIG) CALYPSO substudy. *Ann Oncol* 2011;22(11):2417-23.

167. Meier W, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGOOVAR). *Gynecol Oncol* 2009;114(2):199-205.

168. Monk BJ, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.

169. Mutch DG, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2811-8.

170. Pfisterer J, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699-707.

171. Poveda A, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22(1):39-48.

172. Pujade-Lauraine E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323-9.

173. Sehouli J, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(2):242-8.

174. Sehouli J, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3176-82.

175. Wagner U, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107(4):588-91.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 25.04.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
4	(ovar*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	("fallopian tube" or tubal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	((primary and peritone*) or "serous surface papillary"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	(tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#4 or #5 or #6
9	#7 and #8
10	#1 or #2 or #3 or #9
11	#10 Publication Year from 2013 to 2018
12	#11 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 25.04.2018

#	Suchfrage
1	((("ovarian neoplasms/therapy"[MeSH Terms]) OR "fallopian tube neoplasms/therapy"[MeSH Terms]) OR "peritoneal neoplasms/therapy"[MeSH Terms])
2	"ovarian epithelial cancer"[Supplementary Concept]
3	ovar*[Title/Abstract]
4	("fallopian tube"[Title/Abstract] OR tubal[Title/Abstract])
5	((primary[Title/Abstract] AND peritone*[Title/Abstract])) OR "serous surface papillary"[Title/Abstract]
6	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
7	((#3 OR #4 OR #5)) AND #6
8	(#7) AND (((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract])
9	(#1 OR #2 OR #8)
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND

	systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))))))
11	((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2018

#	Suchfrage
1	((ovarian neoplasms[MeSH Terms] OR fallopian tube neoplasms[MeSH Terms] OR peritoneal neoplasms[MeSH Terms] OR "ovarian epithelial cancer"[Supplementary Concept]
2	ovar*[Title/Abstract]
3	("fallopian tube"[Title/Abstract] OR tubal[Title/Abstract])
4	((primary[Title/Abstract] AND peritone*[Title/Abstract])) OR "serous surface papillary"[Title/Abstract]
5	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]
6	((#2 OR #3 OR #4)) AND #5
7	(#1 OR #6)
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
9	(#8) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Ding SS, Li L, Yu CX.** Systematic evaluation of bevacizumab in recurrent ovarian cancer treatment. *J BUON* 2014;19(4):965-972.
2. **Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C, et al.** British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial ovarian / fallopian tube / primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-139.
3. **Francis J, Coakley N, Elit L, Kennedy EB, Mackay H, Gynecology Cancer Disease Site Group.** Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2017. [Zugriff: 02.08.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 4-3 Version 4). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/34796/download?token=VMMo6sf3>.
4. **Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, Trantham H, La-Beck NM.** The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18(9):1022-1031.
5. **Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J.** Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(7):Cd006910. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006910.pub2/abstract>.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Version 2.1 [online]. AWMF-Registernr. 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL\\_OvCA\\_OL\\_Leitlinienreport\\_2.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Leitlinienreport_2.1.pdf).
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Version 2.1; Langversion [online]. AWMF-Registernr. 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL\\_OvCA\\_OL\\_Langversion\\_2.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Langversion_2.1.pdf).
8. **Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* 2015;17(9):673-683.
9. **Li X, Zhu S, Hong C, Cai H.** Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(3):555-562.

10. **Miao H, Miao CX, Han J, Li N.** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(13):3047-3053.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer; Version 2.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 09.03.2018. [Zugriff: 27.04.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
12. **Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehouli J, Sun P.** The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:521-528.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 27.04.2018]. (SIGN publication; Band 135). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign135.pdf>.
14. **Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, Fiorillo L, Grimaldi A, Lama S, et al.** Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15(6):707-720.
15. **Staropoli N, Ciliberto D, Chiellino S, Caglioti F, Giudice TD, Gualtieri S, et al.** Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation. *Oncotarget* 2016;7(50):82741-82756.
16. **Wang H, Xu T, Zheng L, Li G.** Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(5):903-914.
17. **Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X.** Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(6):10703-10713.
18. **Yi S, Zeng L, Kuang Y, Cao Z, Zheng C, Zhang Y, et al.** Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:973-984.
19. **Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J.** Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e81858.

## Anhang

### Gibson JM et al., 2013 [4]. The Role of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### Studiencharakteristika

Trial or cohort (year published)	Treatment	No. of patients	Type of trial	Age (years)	Patient characteristics	Pretreatment status	Outcomes reported																																																																																			
CALYPSO [19] (2012)	C + P	509	Randomized, multicenter, phase III	61	Platinum-sensitive ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, and extraovarian papillary serous tumor	Disease progression after first- or second-line platinum- and taxane-based chemotherapy	PFS, toxicity, QOL, OS																																																																																			
	C + PLD	467		60.5				MITO-2 [9] (2011)	C + P	410	Randomized, multicenter, phase III	57	Platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma	Chemotherapy naive	PFS, OS, treatment activity, toxicity, QOL	C + PLD	410	57	Hellenic [10] (2010)	C + P	96	Randomized, multicenter, phase II	63	Platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma	One cycle or more of platinum-based chemotherapy	Relative risk and toxicity, TTP, OS	C + PLD	93	62	Gemcitabine I [16] (2008)	Gemcitabine	77	Randomized, multicenter, phase III	63	Platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line platinum/paclitaxel chemotherapy	TTP, OS, response rate, toxicity, QOL	PLD	76	63	Gemcitabine II [21] (2007)	Gemcitabine	99	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Prior platinum-based chemotherapy required, $\leq 2$ prior regimens allowed	PFS, tumor response, time to treatment failure, OS, QOL	PLD	96	62	Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma
MITO-2 [9] (2011)	C + P	410	Randomized, multicenter, phase III	57	Platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma	Chemotherapy naive	PFS, OS, treatment activity, toxicity, QOL																																																																																			
	C + PLD	410		57				Hellenic [10] (2010)	C + P	96	Randomized, multicenter, phase II	63	Platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma	One cycle or more of platinum-based chemotherapy	Relative risk and toxicity, TTP, OS	C + PLD	93	62	Gemcitabine I [16] (2008)	Gemcitabine	77	Randomized, multicenter, phase III	63	Platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line platinum/paclitaxel chemotherapy	TTP, OS, response rate, toxicity, QOL	PLD	76	63	Gemcitabine II [21] (2007)	Gemcitabine	99	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Prior platinum-based chemotherapy required, $\leq 2$ prior regimens allowed	PFS, tumor response, time to treatment failure, OS, QOL	PLD	96	62	Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59						
Hellenic [10] (2010)	C + P	96	Randomized, multicenter, phase II	63	Platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma	One cycle or more of platinum-based chemotherapy	Relative risk and toxicity, TTP, OS																																																																																			
	C + PLD	93		62				Gemcitabine I [16] (2008)	Gemcitabine	77	Randomized, multicenter, phase III	63	Platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line platinum/paclitaxel chemotherapy	TTP, OS, response rate, toxicity, QOL	PLD	76	63	Gemcitabine II [21] (2007)	Gemcitabine	99	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Prior platinum-based chemotherapy required, $\leq 2$ prior regimens allowed	PFS, tumor response, time to treatment failure, OS, QOL	PLD	96	62	Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																	
Gemcitabine I [16] (2008)	Gemcitabine	77	Randomized, multicenter, phase III	63	Platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line platinum/paclitaxel chemotherapy	TTP, OS, response rate, toxicity, QOL																																																																																			
	PLD	76		63				Gemcitabine II [21] (2007)	Gemcitabine	99	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Prior platinum-based chemotherapy required, $\leq 2$ prior regimens allowed	PFS, tumor response, time to treatment failure, OS, QOL	PLD	96	62	Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																												
Gemcitabine II [21] (2007)	Gemcitabine	99	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Prior platinum-based chemotherapy required, $\leq 2$ prior regimens allowed	PFS, tumor response, time to treatment failure, OS, QOL																																																																																			
	PLD	96		62				Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																																							
Topotecan I [22] <sup>a</sup> (2009)	Topotecan	87	Randomized, multicenter, phase III	NR	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>																																																																																			
	PLD	130		NR				Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity	PLD	235	60	Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																																																		
Topotecan II [13] (2004)	Topotecan	239	Randomized, multicenter, phase III	60	Mixed platinum sensitivity with recurrent epithelial ovarian carcinoma	Failed first-line, platinum-based chemotherapy	PFS, OS, response rate, duration of response, toxicity																																																																																			
	PLD	235		60				Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>	PLD	130	NR	Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																																																													
Canfosfamide [22] <sup>a</sup> (2009)	Canfosfamide	231	Randomized, multicenter, phase III	60	Platinum-resistant advanced epithelial ovarian carcinoma, fallopian tube carcinoma, peritoneal carcinoma	Failed one second-line therapy with either topotecan or PLD	Toxicity <sup>b</sup>																																																																																			
	PLD	130		NR				Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity	PLD	417	59																																																																								
Patupilone [15] (2012)	Patupilone	412	Randomized, multicenter, phase III	59	Platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma, primary fallopian tube carcinoma, primary peritoneal carcinoma	Failed $\geq 4$ cycles of platinum-based chemotherapy or discontinued because of toxicity	OS, PFS, objective response rate, duration of response, cancer antigen 125, response, toxicity																																																																																			
	PLD	417		59																																																																																						

<sup>a</sup>Canfosfamide and Topotecan I are two cohorts of the same trial comparing canfosfamide with PLD or topotecan.

<sup>b</sup>PFS and OS were also reported, but the hazard ratios were based on canfosfamide versus PLD or topotecan; therefore, these results were not included in this meta-analysis.

Abbreviations: C + P, carboplatin and paclitaxel; C + PLD, carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; NR, not recorded; PFS, progression free survival; QOL, quality of life; OS, overall survival; TTP, time to progression.