

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Niraparib

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Therapiekosten.....	14
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41

5.1	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	41
5.2	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	74
5.3	Stellungnahme: DGHO, NOGGO	79
D.	Anlagen.....	96
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	96
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	110

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

Der Wirkstoff Niraparib (Zejula) wurde am 15. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Zejula zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder des primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 12.07.2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Niraparib im Anwendungsgebiet „Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 02. April 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2020 ausgesprochen. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Februar 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Niraparib am Tag des Fristablaufs erneut. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 1. Februar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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 Niraparib 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Niraparib 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 Niraparib (Zejula) gemäß Fachinformation

Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Olaparib

- oder

- beobachtendes Abwarten

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 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben Niraparib die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin, Melphalan, Olaparib, Paclitaxel, Rucaparib, Topotecan, Trabectedin und Treosulfan zur Verfügung.
- zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Rucaparib: Beschluss vom 15. August 2019
- Olaparib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Niraparib: Beschluss vom 7. Juni 2018

zu 4. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei einem platinsensitiven, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens sechs Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind partiell platinsensitive Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen sechs und zwölf Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie mit umfasst.

Laut der aktueller deutscher S3-Leitlinie (2020₂) kann für Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Karzinom der Ovarien nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine systemische Erhaltungstherapie mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP)-Inhibitor in Betracht gezogen werden. Eine entsprechende Zulassung weisen neben dem vorliegend zu bewertenden PARP-Inhibitor Niraparib die PARP-Inhibitoren Olaparib und Rucaparib auf. Niraparib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen.

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde zunächst am 16. Dezember 2014 für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, zugelassen. Am 8. Mai 2018 wurde Olaparib zugelassen für das Anwendungsgebiet „Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)“. Mit Beschluss vom 6. Dezember 2018 stellt der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten führte die Behandlung mit Olaparib zu einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigen Nachteilen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse.

Der PARP-Inhibitor Rucaparib wurde am 23. Mai 2018 für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem

2 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 4.0-März2020 AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), zugelassen. Mit Beschluss vom 15. August 2019 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Rucaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2023 befristet. Rucaparib stellt somit eine weitere, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch relativ neue Behandlungsoptionen dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „sollte“ Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Im Fließtext der Leitlinie wird darüber hinaus die Empfehlung abgeschwächt zu „kann angeboten“ werden. Demgemäß kann nicht abgeleitet werden, dass der PARP-Inhibitor Olaparib den bisherigen Therapiestandard „beobachtendes Abwarten“ komplett ersetzt.

Darüber hinaus ist Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen. Bevacizumab wird dabei entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über sechs bis zehn Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs bis acht Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet (Erhaltungstherapie). Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab konnte in zwei Phase-III-Studien das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern, war mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen verbunden und wird von relevanten Leitlinien nicht als eine Standardtherapie definiert. Bevacizumab ist deshalb nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA somit Olaparib oder beobachtendes Abwarten als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien 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 Niraparib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis eines Zusatznutzens von Niraparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo gegenüber Olaparib vorgelegt.

Vom G-BA wird hierzu angemerkt, dass auch ein direkter Vergleich von Niraparib gegenüber der alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als Placebo, durch die Studie NOVA möglich gewesen wäre, welcher regelmäßig eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und hier auch Aussagen zu Morbidität und Lebensqualität unter Niraparib zugelassen hätte.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden auf der Seite von Niraparib die RCT NOVA und NORA und auf der Seite von Olaparib die beiden RCTs SOLO2 und Studie 19 angeführt. Die Studie NORA wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Bei der Studie NORA handelt es sich um eine Niraparib gegen Placebo vergleichende Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet, die in China und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass sich auch bei Einschluss der Studie NORA in den indirekten Vergleich das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ändern würde. Für weitere Endpunkte liegen aus der Studie NORA keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor.

Studie NOVA

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der in zwei unabhängigen Kohorten Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Tumorphistologie musste entweder high-grade (oder Grad 3) serös oder high-grade vorwiegend serös sein oder der Tumor musste eine bekannte BRCA-Keimbahnmutation aufweisen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen zudem einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen.

Insgesamt wurden in die Studie NOVA 553 Patientinnen eingeschlossen. Dabei schloss die Kohorte gBRCAmut Patientinnen mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation (n=203) und die Kohorte non-gBRCAmut Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (n=350) ein. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis 2:1 randomisiert und einer Behandlung mit Niraparib (N = 372 (gBRCAmut: 138; non-gBRCAmut: 234)) oder Placebo (N = 181 (gBRCAmut: 65; non-gBRCAmut: 116)) zugeteilt. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem Ansprechen während der letzten platinhaltigen Chemotherapie (komplett vs. partiell) und der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit dem vorletzten oder letzten platinhaltigen Therapieregime (ja vs. nein) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie NOVA nicht vorgesehen. Patientinnen, die zur Festlegung der Folgetherapie entblindet wurden, wurden anschließend aus der Studie ausgeschlossen.

NOVA wurde in 128 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im August 2013. Für die Nutzenbewertung liegt ein a priori geplanter primärer Datenschnitt vom 30.05.2016 sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 01.10.2020 vor.

Studie 19

Die Studie 19 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Die Studie lief in einem Zeitraum von August 2008 bis Mai 2016 und ist somit bereits abgeschlossen. Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. In der Studie 19 erfolgte der Einschluss der Patientinnen unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus. Dieser wurde jedoch nach dem primären Datenschnitt bestimmt. Vor

Studienbeginn sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 2 aufweisen.

Die 265 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 in den Olaparib-Arm (N=136) und in den Placebo-Arm (N=129) randomisiert. Es wurde nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und nach jüdischer Abstammung (ja vs. nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz) stratifiziert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in der Studie 19 nicht erlaubt. Da Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

Die Studie 19 wurde in 82 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Studie 19 liegen für den 6. bzw. letzten Datenschnitt vom 09.05.2016 für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Daten vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ausschließlich aus dem 1. Datenschnitt verfügbar, da ihre Erhebung in der Folge abgebrochen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 6. Datenschnitt herangezogen.

Studie SOLO2

Bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die internationale Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinresistenten Rezidiv eines high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten, eingeschlossen. In SOLO2 wurden dabei nur Patientinnen mit BRCA-Mutation eingeschlossen. Zum Einschluss sollten die Patientinnen einen Leistungsstatus nach ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Die 295 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Olaparib-Arm (N=196) und in den Placebo-Arm (N=99) randomisiert. Es wurde nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie (komplett vs. partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) stratifiziert.

Neben der hier herangezogenen Hauptkohorte existiert noch eine chinesische Kohorte mit 32 Patientinnen, die nicht berücksichtigt wird, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Abbruch aufgrund von UE oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Patientinnen konnten jedoch auch trotz Krankheitsprogression die Behandlung weiterführen, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Ein Wechsel von Patientinnen aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm war in SOLO2 nicht erlaubt. Da Olaparib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar war, erhielten dennoch einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib.

SOLO2 wurde in 119 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Für die im August 2013 gestartete Studie liegt ein a priori geplanter primärer Datenschnitt vom 19.09.2016 sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 03.02.2020 vor.

Zum indirekten Vergleich

Da sich bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie der Studiendurchführung keine größeren Unterschiede zwischen den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 zeigten, werden die Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich insgesamt als hinreichend ähnlich angesehen.

Da der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich die Ergebnisse der Studie NORA beinhaltet, wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 selbst errechnet. Dabei wurden die Studien SOLO2 und Studie 19 im Rahmen einer metaanalytischen Zusammenfassung betrachtet.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben:

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss fand die Befristung ihren Grund darin, dass eine geringe Anzahl von Ereignissen zum Gesamtüberleben aus der Studie NOVA zum Zeitpunkt der Bewertung zur Verfügung stand. Die Befristung sollte dabei eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie NOVA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V ermöglichen.

Die finalen Analysen der NOVA-Studie wurden nach dem Versterben von ≥ 66 % der Patientinnen mit dem Datenschnitt vom 01.10.2020 durchgeführt und zur Bewertung eingereicht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie NOVA potenziell hoch verzerrt sind, wurde für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zum progressionsfreien Überleben liegen für den adjustierten indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

Symptomatik

In der Studie NOVA wurde die Symptomatik mittels des Symptomscores FOSI-8 erhoben, der Teil des Gesamtfragebogens FACT-O sind. Auf der Seite der Olaparib-Studien liegen Auswertungen zum FOSI-8 nur mit einem endpunktübergreifend hohem Verzerrungspotenzial aus der Studie 19 vor. Da für einen adjustierten indirekten Vergleich hinreichender Aussagesicherheit auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen sollte, können die Ergebnisse für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden.

Es liegen somit bezüglich der Symptomatik keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien SOLO2 und Studie 19 nicht jedoch in der Studie NOVA der Gesamtscore des krankheitsspezifische Fragebogen FACT-O erhoben. Für einen indirekten Vergleich sind daher keine ausreichenden Daten verfügbar.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie NOVA für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse traten bei nahezu allen Patientinnen in den Behandlungsgruppen der Studien mindesten einmal auf. Die Ergebnisse werden daher lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUEs liegen auf der Niraparib-Seite des indirekten Vergleichs potenziell hoch verzerrte Ergebnisse vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen nicht erfüllt, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich ergebnissichere Aussagen ableiten zu können.

Schwere UEs

Auf der Niraparib-Seite des adjustierten indirekten Vergleichs liegen nur die Ergebnisse mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial der Studie NOVA vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst grundsätzlich nicht erfüllt.

Im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib zeigt sich jedoch ein großer statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können.

Es bleibt allerdings unsicher, inwieweit dieser Effekt durch die gewichtsadaptierte Reduktion

der Anfangsdosis beeinflusst werden würde. Darauf wurde auch im Stellungnahmeverfahren hingewiesen. Zudem handelt es sich bei den schweren UE im Detail überwiegend um nicht per se symptomatische Blutbildveränderungen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen auf der Niraparib-Kante des indirekten Vergleichs lediglich Ergebnisse mit einer eingeschränkten Ergebnissicherheit vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen, aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, nicht erfüllt.

spezifische UEs

Für die spezifischen UEs von besonderer Bedeutung liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diese Endpunkte angewendet wurden. Für das spezifische UE Pneumonitis liegen zu wenige Ereignisse zur Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich zu schweren UE Auswertungen vor, die hinreichend ergebnissichere Aussagen zulassen. Somit können zu schwerwiegende UE, spezifischen UE und Abbrüchen wegen UE keine Aussagen getroffen werden.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib liegt ein adjustierter indirekter Vergleich von Niraparib (Studie NOVA) mit Olaparib (Studie SOLO2 und Studie 19) über den Brückenkomparator Placebo vor. Aus diesem adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich anhand des adjustierten indirekten Vergleichs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

In den Endpunktkategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib vor. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass dieser große Effekt zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden kann.

In der Gesamtschau liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Diese zeigen ausschließlich einen Nachteil für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Olaparib auf.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Niraparib gegenüber Olaparib ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Niraparib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02. April 2020.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Olaparib oder beobachtendes Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib über den Brückenkomperator Placebo vor. Für diesen indirekten Vergleich wurde für Niraparib die Studie NOVA und für Olaparib die Studien Studie19 und SOLO2 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich anhand des indirekten adjustierten Vergleichs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.

In den Endpunktkategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs liegt für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib vor. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass dieser große Effekt zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden kann.

In der Gesamtschau liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Diese zeigen ausschließlich einen Nachteil für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Olaparib auf.

Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender

verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Niraparib gegenüber Olaparib ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

ca. 700-1000 Patientinnen

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

Das IQWiG schätzte die Herleitung der Patientenzahlen durch den pharmazeutischen Unternehmer als weitgehend rechnerisch nachvollziehbar, jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Eingrenzung auf die Patientinnen in einer 2. Therapielinie (platinbasiert) als überschätzt ein. Aufgrund des methodischen Vorgehens ergaben sich bei den unterschiedlichen Schritten der Herleitung weitere Unsicherheiten. Zudem blieben Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die nicht mittels des ICD-10-Code C 56 erfasst werden unberücksichtigt.

Daher wurde eine Neuberechnung durchgeführt deren Grundlage die Herleitung des pU darstellt. Zusätzlich berücksichtigt wurden die jährlich etwa 450 Fälle bösartiger Tumoren der Tuben und etwa 300 Fälle bösartiger Tumoren des Peritoneums³. Des Weiteren wurden die Zielpopulation in Schritt 7 auf die Patientinnen, die eine 2. Therapielinie (platinbasiert) erhalten haben (50 %) eingegrenzt⁴. Die in der Dossierbewertung des IQWiG's zusätzlich adressierten Unsicherheiten zu den restlichen Herleitungsschritten bestehen weiterhin. Es wird angenommen, dass diese weitgehend über die Angabe einer Spanne aufgefangen werden.

2.4 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 Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

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

3. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

3 Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(2): 92-98.

4 Kantar Health. TREATMENT ARCHITECTURE: Western Europe Ovarian Cancer. 2017.

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientinnen/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientinnen/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientinnen/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientinnen/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientinnen/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	365	1.095 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib (FTA)	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin nen/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientinn en/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Olaparib (HKP) ⁵	400 mg	800 mg	16 x 50 mg	365	5.840 x 50 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten					

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib	84	6.628,48 €	1,77 €	377,97 €	6.248,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Olaparib (FTA)	112	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Olaparib (HKP) ³	448	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

⁵ Nur für die Teilpopulation Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

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.

4. Bürokratiekostenermittlung

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.

Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Februar 2021 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 Niraparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 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. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.08.2021 B5), wie folgt zu ändern:

I. I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Niraparib in der Fassung des Beschlusses vom 2. April 2020 (BAnz AT 11.05.2020 B4) zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 07.10.2020 B1) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Niraparib wie folgt ergänzt:**

Niraparib

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 08.09.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2017):

ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Olaparib
- oder
- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Indirekter Vergleich über den Brückenkomperator Placebo: Niraparib vs. Olaparib

Studie NOVA: Niraparib vs. Placebo (Datenschnitte vom 01.10.2020 und 30.05.2016)

Studie 19: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 09.05.2016)

Studie SOLO2: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 19.09.2016 und 03.02.2020)

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-17) sofern nicht anders indiziert.

Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	372	35,6 [32,2; 40,6] 245 (65,9)	181	37,1 [29,9; 41,8] 120 (66,3)	1,01 [0,81; 1,27]; 0,903 ^a
NOVA (30.05.2016) ^b	372	n. e. 60 (16,1)	181	n. e. 35 (19,3)	0,73 [0,48; 1,13]; 0,155 ^a
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 ^c
SOLO2 (03.02.2020)	196	51,7 [41,5; 59,1] 116 (59,2)	99	38,8 [31,4; 48,6] 65 (65,7)	0,74 [0,54; 1,0] 0,054 ^d
Gesamt ^e					0,73 [0,60; 0,90]; 0,003
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 01.10.2020)					— ^g
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 30.05.2016)					1,00 [0,62; 1,61]; > 0,999

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)	
	keine verwertbaren Daten ^q
Symptomatik	
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h
FOSI	keine verwertbaren Daten ⁱ

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O Gesamtscore	keine verwertbaren Daten ⁱ
-----------------------	---------------------------------------

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	-
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	-
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	43,2 [29,6; 70,9] 126 (34,3) ^k	179	n. e. 27 (15,1) ^k	2,14 [1,41; 3,25]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 ^d
Gesamt ^m					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					— ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					

Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	5,24 [3,79; 7,27]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 ^d
Gesamt ^m					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					2,76 [1,71; 4,44]; < 0,001 ^o
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	n. e. [58,4; n. b.] 67 (18,3)	179	n. e. 4 (2,2)	6,61 [2,40; 18,20]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 ^d
gesamt ^m					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^f :					
Niraparib vs. Olaparib					— ^g

- a. HR und dazugehöriges KI: Cox Proportional Hazards Model, stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten platinbasierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten platinbasierten Therapie; p-Wert aus Log-Rank-Test
- b. Zusätzliche Betrachtung des primären Datenschnitts (30.05.2016) aufgrund der für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (01.10.2020;)
- c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)
- d. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate)
- e. Eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt
- f. Indirekter Vergleich nach Bucher [52]
- g. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet
- h. Kein indirekter Vergleich möglich, da unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt in den Studien NOVA und SOLO2
- i. Kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen.
- j. Kein indirekter Vergleich möglich, da in der Studie NOVA die Subskalen der FACT-O nicht vollständig erhoben wurden, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI vorlagen.
- k. Nicht tödliche SUEs; in der Studie gab es zusätzlich 3 (0,8 %) tödliche SUEs im Niraparib-Arm und keins im Placeboarm.
- l. Unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Model; p-Wert aus Log-Rank-Test
- m. Metaanalyse mit festem Effekt (Ergebnisse wurden aus der Dossierbewertung A19-88 übernommen)
- n. Operationalisiert als CTCAE ≥ 3
- o. Eigene Berechnung; aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich, ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird
- p. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- q. Für den herangezogenen indirekten Vergleich (ohne die Studie Nora) liegen keine Berechnungen zum PFS vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; k. A.: keine Angabe; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 700-1000 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 Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib	81.456,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	69.059,30 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 8. September 2021
BAnz AT 08.09.2021 B1
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Niraparib
(Neubewertung nach Fristablauf; Ovarialkarzinom,
Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.08.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Niraparib in der Fassung des Beschlusses vom 2. April 2020 (BAnz AT 11.05.2020 B4), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BAnz AT 07.10.2020 B1) geändert worden sind, werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Niraparib wie folgt ergänzt:

Niraparib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2017):

ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Olaparib
- oder
- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo: Niraparib vs. Olaparib

Studie NOVA: Niraparib vs. Placebo (Datenschnitte vom 1. Oktober 2020 und 30. Mai 2016)

Studie 19: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 9. Mai 2016)

Studie SOLO2: Olaparib vs. Placebo (Datenschnitt vom 19. September 2016 und 3. Februar 2020)

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^p
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	372	35,6 [32,2; 40,6] 245 (65,9)	181	37,1 [29,9; 41,8] 120 (66,3)	1,01 [0,81; 1,27]; 0,903 ^a
NOVA (30.05.2016) ^b	372	n. e. 60 (16,1)	181	n. e. 35 (19,3)	0,73 [0,48; 1,13]; 0,155 ^a
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 ^c
SOLO2 (03.02.2020)	196	51,7 [41,5; 59,1] 116 (59,2)	99	38,8 [31,4; 48,6] 65 (65,7)	0,74 [0,54; 1,0]; 0,054 ^d
Gesamt ^e					0,73 [0,60; 0,90]; 0,003
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 01.10.2020)					— ^g
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 30.05.2016)					1,00 [0,62; 1,61]; > 0,999

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)		keine verwertbaren Daten ^q
Symptomatik		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h	
FOSI	keine verwertbaren Daten ⁱ	

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-17), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O Gesamtscore	keine verwertbaren Daten ⁱ
--------------------	---------------------------------------

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Niraparib vs. Placebo

NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	-
-------------------	-----	----------------------------	-----	------------------------------	---

Olaparib vs. Placebo

Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	-
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Niraparib vs. Placebo

NOVA (01.10.2020)	367	43,2 [29,6; 70,9] 126 (34,3) ^k	179	n. e. 27 (15,1) ^k	2,14 [1,41; 3,25]; < 0,001 ^l
-------------------	-----	--	-----	---------------------------------	--

Olaparib vs. Placebo

Studie 19 (09.05.2016)	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 ^d
Gesamt ^m					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:

Niraparib vs. Olaparib					... ⁹
------------------------	--	--	--	--	------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Niraparib vs. Placebo

NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	5,24 [3,79; 7,27]; < 0,001 ^l
-------------------	-----	----------------------------	-----	------------------------------	--

Olaparib vs. Placebo

Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 ^d
Gesamt ^m					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:

Niraparib vs. Olaparib					2,76 [1,71; 4,44]; < 0,001 ^o
------------------------	--	--	--	--	--

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Niraparib vs. Placebo

NOVA (01.10.2020)	367	n. e. [58,4; n. b.] 67 (18,3)	179	n. e. 4 (2,2)	6,61 [2,40; 18,20]; < 0,001 ^l
-------------------	-----	----------------------------------	-----	------------------	---

Olaparib vs. Placebo

Studie 19 (09.05.2016)	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 ^c
------------------------	-----	------------------	-----	------------------	---



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 ^d
gesamt ^m					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:

Niraparib vs. Olaparib					– ^g
------------------------	--	--	--	--	----------------

^a HR und dazugehöriges KI: Cox Proportional Hazards Model, stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten platinbasierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten platinbasierten Therapie; p-Wert aus Log-Rank-Test

^b Zusätzliche Betrachtung des primären Datenschnitts (30. Mai 2016) aufgrund der für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (1. Oktober 2020)

^c Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja/nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)

^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate)

^e Eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt

^f Indirekter Vergleich nach Bucher

^g Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet

^h Kein indirekter Vergleich möglich, da unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt in den Studien NOVA und SOLO2

ⁱ Kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen.

^j Kein indirekter Vergleich möglich, da in der Studie NOVA die Subskalen der FACT-O nicht vollständig erhoben wurden, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI vorlagen.

^k Nicht tödliche SUEs; in der Studie gab es zusätzlich 3 (0,8 %) tödliche SUEs im Niraparib-Arm und keins im Placeboarm.

^l Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test

^m Metaanalyse mit festem Effekt (Ergebnisse wurden aus der Dossierbewertung A19-88 übernommen)

ⁿ Operationalisiert als CTCAE ≥ 3

^o Eigene Berechnung; aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird

^p Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^q Für den herangezogenen indirekten Vergleich (ohne die Studie Nora) liegen keine Berechnungen zum PFS vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O = Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI = FACT-Ovarian Symptom Index; k. A. = keine Angabe; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 700 bis 1 000 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 Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2021):



https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib	81 456,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Olaparib	69 059,30 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Niraparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter 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 Patientengruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Niraparib
- **Handelsname:** Zejula
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose (onkologische Erkrankungen) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-643)

Modul 1

(pdf 267,36 kB)

Modul 2

(pdf 1,32 MB)

Modul 3

(pdf 792,24 kB)

Modul 4 A

(pdf 13,45 MB)

Modul 4 B

(pdf 3,94 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/648/>

03.05.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4.47 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Niraparib (Zejula®)

Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib:

- Olaparib

oder

- beobachtendes Abwarten

Stand der Information: August 2020

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 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.29 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **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

(doc 57.50 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 **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Niraparib - 2021-02-01-D-643*). 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 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter 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 Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/648/>

03.05.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom)
Verfahren vom 01.12.2020 (Beschlussfassung wird vorbereitet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	25.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021
DGHO, NOGGO	26.05.2021

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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Welte, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Konieczny, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hennig, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, NOGGO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Grabowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Niraparib // Zejula
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 03.05.2021 veröffentlichten Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Niraparib nachfolgend Stellung.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS), der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem bekannten, kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Durch den finalen Datenschnitt der NOVA Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale in der Langzeitbetrachtung über zusätzliche 4 Jahre und 4 Monate identifiziert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

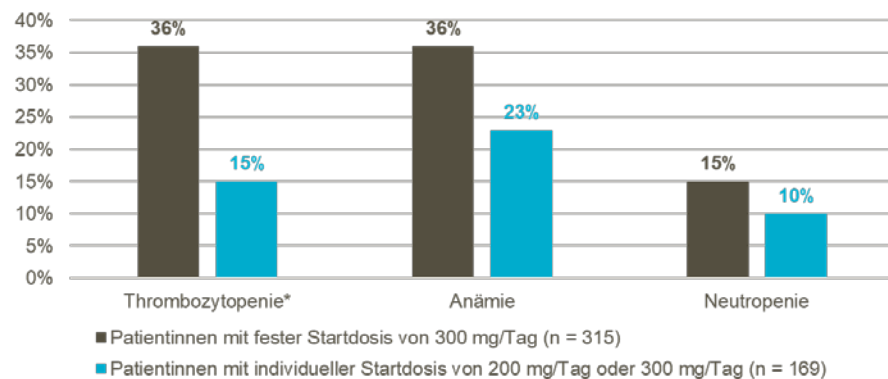
Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Olaparib sieht GSK analog zum IQWiG beim Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) interpretiert GSK jedoch abweichend vom IQWiG:</p> <p>Der beobachtete Nachteil von Niraparib im Vergleich zu Olaparib bzgl. unerwünschter Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 erreicht aus Sicht von GSK unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz und vor dem Hintergrund einer im Durchschnitt nicht der Versorgungsrealität entsprechenden Startdosierung von Niraparib in der NOVA-Studie (300mg Studiendosierung vs. patientenindividueller Dosierung zumeist mit 200mg in der Versorgungspraxis) nicht ein Ausmaß, das einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde. Zumal hinsichtlich Therapieabbrüchen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keine Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib beobachtet werden können.</p> <p>Diese Sichtweise wird durch die beiden aktuellen RCTs NORA und PRIMA eindrücklich unterstützt. In beiden Studien wurde die patientenindividuelle Dosierung untersucht, welche die deutsche Behandlungsrealität widerspiegelt und auch dem Dosisschema in der Erstlinien-Erhaltungsbehandlung des Ovariakarzinoms entspricht: Folglich wurden Patientinnen mit einem Körpergewicht < 77 kg und</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Thrombozytenzahl <150.000/μl mit einer Niraparib-Dosis von 200 mg/Tag (statt wie in NOVA 300 mg/Tag) behandelt. Beide Studien zeigen eindrucksvoll, dass diese reduzierte Dosis die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen substantiell gegenüber der in der NOVA-Studie untersuchten Dosis von 300 mg Niraparib reduziert.</p> <p>So zeigt untenstehende Abbildung 1 beispielhaft für die PRIMA-Studie eindrücklich den Unterschied im Auftreten der wichtigsten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zwischen der festen Startdosierung mit 300mg/Tag und einer patientenindividuellen Startdosierung. PRIMA stellt die pivotale Niraparib-Zulassungsstudie für die Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms dar.</p>	

Abbildung 1: Studie PRIMA: Gegenüberstellung der Häufigkeit ausgewählter hämatologischer Nebenwirkungen mit CTCAE Grad ≥ 3 unter fester Startdosierung mit 300mg/Tag vs. patientenindividueller Startdosierung



Quelle: González-Martín et al. NEJM 2019 Supplement: Tabelle S11
(¹González-Martín, et al., 2019).

NORA untersuchte Niraparib in der Zweitlinien-Erhaltungsbehandlung des Ovarialkarzinoms in China. Die Resultate von NORA sind konsistent mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie. Zur Studie **NORA**, die nicht von GSK durchgeführt worden ist, liegen nun auch eine **Vollpublikation sowie zwei weitere Konferenzbeiträge** vor. Deshalb hat sich die Informationsgrundlage dieser Studie nun deutlich verbessert. Somit sollte auch die Studie NORA für die Nutzenbewertung von Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt kann somit festgehalten werden, dass sich der Evidenzkörper gegenüber der letzten Nutzenbewertung von Niraparib in der Zweitlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms vom 02.04.2020 verbessert hat, vor allem im Hinblick auf die Sicherheitsdaten für die in Deutschland primär eingesetzte 200 mg Dosierung. Diese neuen Erkenntnisse unterstützen die Entscheidung des G-BAs vom 02.04.2020, dass für Niraparib im Vergleich zur zVT Olaparib im betrachteten Anwendungsgebiet weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der zVT Olaparib abgeleitet werden kann.</p>	
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Am 03.05.2021 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die IQWiG-Nutzenbewertung (IQWiG Bericht Nr. 1094) zu Niraparib (Handelsname Zejula) veröffentlicht (²IQWiG, 2021).</p> <p>Niraparib ist seit dem 16.01.2017 als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit <u>Rezidiv</u> eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zugelassen (³GSK, 2020). In der vorliegenden Stellungnahme</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.</p> <p>Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 wurde im Rahmen der Zulassungsverfahren am 04.12.2017 für die Zweitlinien-Indikation und wiederum am 27.10.2020 für die Erstlinien-Indikation von der EMA bestätigt (⁴EMA, 2013;⁵EMA, 2017;⁶EMA, 2020). Aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze bezüglich des Jahresumsatzes wurde am 15.10.2019 ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zVT eingereicht. Der G-BA entschied in seinem Beschluss vom 02.04.2020, dass Niraparib gegenüber der zVT Olaparib keinen Zusatznutzen aufweist. Zudem befristete er den Beschluss aufgrund ausstehender Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der NOVA-Studie (PR-30-5011-C).</p> <p>Die zVT für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 27.08.2020 definiert als Olaparib oder beobachtendes Abwarten. GSK folgt der Festlegung der zVT des G-BA.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der klinischen Praxis ist der Einsatz von PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie ab dem ersten Rezidiv und nach Ansprechen auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen. Dies schlägt sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ aus dem Jahr 2020 nieder, welche die Gabe eines PARP-Inhibitors als Erhaltungstherapie empfiehlt (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Es ist hervorzuheben, dass diese Empfehlung in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Anzahl an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wählt GSK analog zur vorherigen Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier Olaparib als zVT zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Niraparib im relevanten Anwendungsgebiet.</p> <p>Ergänzend werden die Ergebnisse von Niraparib zu „beobachtendem Abwarten“ basierend auf der Studie NOVA und der neuen Studie NORA, die Niraparib im Vergleich zu Placebo untersuchen, im Dossier dargestellt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der im Dossier vorgelegten Evidenz lässt sich festhalten, dass sich der Evidenzkörper gegenüber dem letzten</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Niraparib-Nutzendossier von 2019 verbessert hat, vor allem im Hinblick auf die Sicherheitsdaten für die in Deutschland primär eingesetzten 200 mg Dosierung.</p> <p>Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS), der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem bekannten, kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Zusätzlich stärkt die neue Studie NORA, deren Resultate konsistent sind mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie, den Evidenzkörper für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet.</p> <p>Im Vergleich zu der gewählten zVT Olaparib bestätigt die Verwendung des späten Datenschnitts der Studie NOVA die früher gezeigte Vergleichbarkeit von Niraparib und Olaparib (Studien SOLO2 und Studie 19) hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Die Lebensqualitätsdaten konnten aufgrund von nur bedingt gleichen Erhebungsinstrumenten und unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien in den Studien NOVA und SOLO2 bzw. Studie 19 nicht im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. analysiert werden. Der Vergleich der gepoolten Analyse der frühen Datenschnitte der NOVA- und NORA-Studie versus der analogen, frühen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 zeigen im Hinblick auf Overall Survival (OS) die vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen. Leider sind die Ergebnisse des späten OS Datenschnitts der NOVA-Studie aufgrund von</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>massiven Confounding mit sehr viel Unsicherheit verbunden und deshalb wissenschaftlich nicht belastbar – die sehr breiten Konfidenzintervalle und deshalb nicht signifikanten Ergebnisse sprechen hier für sich.</p> <p>Aus Sicht von GSK kann zusammenfassend basierend auf der vorliegenden Evidenz zu den betrachteten Endpunkten weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der zVT Olaparib abgeleitet werden.</p> <p>Im Folgenden möchte GSK bezugnehmend auf die Bewertung des IQWiGs zu folgenden Punkten detailliert Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sicherheit von Niraparib – allgemein, Langzeitbetrachtung- Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Olaparib - Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen- Ergebnissicherheit bei ausreichend großen Effekten- Relevanz der Studie NORA für die vorliegende Nutzenbewertung- Weitere Daten zu Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren, Dosisreduktionen und Behandlungsdauern zum neuen Datenschnitt der Studie NOVA- Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben und Berücksichtigung für die Nutzenbewertung- Wiederholte Nachreichung der Dossierkorrekturen vom 18.02.2021	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Sicherheit von Niraparib – allgemein, Langzeitbetrachtung</u></p> <p>Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie NOVA und der neuen Studie NORA, sondern auch in der Studie PRIMA zur Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat (⁸Mirza, et al., 2016;⁹Wu, et al., 2021;¹⁰González-Martín, et al., 2019). Das Sicherheitsprofil von Niraparib wurde somit in drei unabhängigen randomisierten kontrollierten Phase-III Studien dokumentiert und durch die fortlaufende Beobachtung der European Medicines Agency (EMA) ergänzt.</p> <p>Durch den finalen Datenschnitt der NOVA Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale in der Langzeitbetrachtung über zusätzliche 4 Jahre und 4 Monate identifiziert.</p> <p>Die publizierten Langzeitsicherheitsdaten der Studie NOVA zeigen in der langfristigen Betrachtung keine neuen Sicherheitssignale. Die Langzeitsicherheitsdaten bestätigen, dass die höchste Inzidenz für unerwünschte Ereignisse (UEs) in den ersten Zyklen liegt und sich im weiteren Verlauf auf nahezu Placebo-Niveau einstellt und meist zeitlich begrenzt ist. Dies gilt ebenso für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3),</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich zu schweren UE Auswertungen vor, die hinreichend ergebnissichere Aussagen zulassen. Somit können zu schwerwiegende UE, spezifischen UE und Abbrüchen wegen UE keine Aussagen getroffen werden.</p> <p>Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>welche in NOVA mehrheitlich in den ersten Behandlungsmonaten auftreten. Die entsprechenden Zahlenwerte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 einzusehen.</p> <p><i>Tabelle 1: Inzidenz von Unerwünschte Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 unter Niraparib (NOVA)</i></p> <table border="1" data-bbox="165 651 1099 1038"> <thead> <tr> <th>UEs mit CTCAE Grad ≥ 3</th> <th>Monat 1 n (%)</th> <th>Monat 2 n (%)</th> <th>Monat 3 n (%)</th> <th>Monat 4 n (%)</th> <th>Monat 5 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle UEs mit CTCAE Grad ≥ 3</td> <td>151 (41,1)</td> <td>38 (11,1)</td> <td>33 (10,1)</td> <td>16 (5,2)</td> <td>10 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>87 (23,7)</td> <td>15 (4,4)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>23 (6,3)</td> <td>14 (4,1)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>0</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>8 (2,2)</td> <td>6 (1,8)</td> <td>32 (9,8)</td> <td>20 (6,5)</td> <td>11 (3,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Inzidenzen aller weiteren häufigen UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 finden sich in der referenzierte Tabelle 3.7.6.1a. Quelle: GSK (¹¹GSK, 2021)</p>	UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	Monat 1 n (%)	Monat 2 n (%)	Monat 3 n (%)	Monat 4 n (%)	Monat 5 n (%)	Alle UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	151 (41,1)	38 (11,1)	33 (10,1)	16 (5,2)	10 (3,6)	Thrombozytopenie	87 (23,7)	15 (4,4)	2 (0,6)	0	0	Neutropenie	23 (6,3)	14 (4,1)	2 (0,6)	0	1 (0,4)	Anämie	8 (2,2)	6 (1,8)	32 (9,8)	20 (6,5)	11 (3,9)						
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	Monat 1 n (%)	Monat 2 n (%)	Monat 3 n (%)	Monat 4 n (%)	Monat 5 n (%)																															
Alle UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	151 (41,1)	38 (11,1)	33 (10,1)	16 (5,2)	10 (3,6)																															
Thrombozytopenie	87 (23,7)	15 (4,4)	2 (0,6)	0	0																															
Neutropenie	23 (6,3)	14 (4,1)	2 (0,6)	0	1 (0,4)																															
Anämie	8 (2,2)	6 (1,8)	32 (9,8)	20 (6,5)	11 (3,9)																															
<p>Insgesamt traten unter Niraparib im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die jedoch von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar sind. Auch sind entsprechende Therapiemanagement Angaben beim Auftreten von</p>																																				

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen in der Fachinformation hinterlegt (³GSK, 2020). Unter Niraparib wurden insbesondere hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Thrombozytopenien, beobachtet. Diese Nebenwirkungen mit CTCAE Grad ≥ 3 waren überwiegend von kurzer Dauer und führten nur in wenigen Fällen zu einem Abbruch der Studienmedikation z.B. schwere Thrombozytopenie-Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad ≥ 3) mit einer medianen Dauer von 9 Tagen (¹²GSK, 2021), führten bei 4 von 131 Patientinnen mit Ereignis zu einem Abbruch der Studienmedikation (¹³GSK, 2021).</p> <p>Durch die individualisierte Startdosierung konnte vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Eine tägliche Dosierung mit 200mg entspricht der am häufigsten eingesetzten Dosierung in der Regelversorgung in Deutschland.</p> <p>Dieses Gesamtbild bestätigen auch die ersten Ergebnisse der neuen Studie NORA, einer Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo, die analog zur Studie NOVA an 265 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom in China unabhängig von GSK durchgeführt wird. Für die NORA-Studie gibt es bisher nur einen Datenschnitt vom 01.02.2020. Neben der Vollpublikation liegen zwei Abstracts zur Wirksamkeit und Sicherheit vor (⁹Wu, et al., 2021;¹⁴Wang, et al., 2021;¹⁵Wu, et al., 2021).</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Gegensatz zur Studie NOVA wurde in der Studie NORA bereits unmittelbar nach Studienbeginn mittels Protokoll-Amendment eine Gewicht-adjustierte individuelle Startdosierung eingeführt. So wurden lediglich 16 Patientinnen vor dem Amendment mit fixer Startdosis von 300mg eingeschlossen, während die restlichen 249 Patientinnen auf Basis der Gewicht-adjustierten Dosierung mit der Grenze 77kg (200mg <77kg und 300mg ≥77kg) behandelt wurden. Die im Zuge dieser Studie ermittelten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie NOVA. Es zeigte sich in NORA ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizität. Dies wird im folgenden Abschnitt eingehend erläutert.</p>	
<p><u>Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Olaparib - Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen</u></p> <p>Das IQWiG stellt auf S.9 fest:</p> <p><i>„Nebenwirkungen: schwere UEs (CTCAE-Grad ≥3)</i></p> <p><i>Für den Endpunkt schwere UEs liegt auf der Niraparib-Kante des adjustierten indirekten Vergleichs nur das Ergebnis aus einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungs-potenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl im Vergleich</i></p>	<p>Auf der Niraparib-Seite des adjustierten indirekten Vergleichs liegen nur die Ergebnisse mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial der Studie NOVA vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst grundsätzlich nicht erfüllt.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib zeigt sich jedoch ein großer statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Niraparib. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit,</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>von Niraparib mit Placebo in der Studie NOVA als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib über den Brückenkomparator Placebo jeweils ein großer Effekt. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt im indirekten Vergleich zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können und einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib abzuleiten. Insgesamt ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib. Das Ausmaß des Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten allerdings nicht quantifizieren.“</i></p> <p>Zum Sicherheitsprofil von Niraparib liegen wie oben beschrieben aus drei unabhängigen, Phase III randomisierten kontrollierten Studien (NOVA, PRIMA und NORA) Daten vor. In diesem Dossier wurde erstmals der finale Datenschnitt der NOVA Studie (01.10.2020) dargestellt und mittels indirekten Vergleiches der zVT Olaparib gegenübergestellt.</p> <p>In der Gegenüberstellung der kumulativen Inzidenz der schweren UEs zeigt sich hier ein Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib. Dies ist allerdings auf die Tatsache zurückzuführen, dass in der Studie NOVA keine individualisierte Startdosierung zum Einsatz kam, diese jedoch mittlerweile in der Fachinformation festgeschrieben und fest in der</p>	<p>den vorliegenden Effekt interpretieren zu können.</p> <p>Es bleibt allerdings unsicher, inwieweit dieser Effekt durch die gewichtsadaptierte Reduktion der Anfangsdosis beeinflusst werden würde. Darauf wurde auch im Stellungnahmeverfahren hingewiesen. Zudem handelt es sich bei den schweren UE im Detail überwiegend um nicht per se symptomatische Blutbildveränderungen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Praxis etabliert ist. Der Einsatz der fixen Startdosis von 300 mg führte in den ersten Monaten insbesondere bei leichteren Patientinnen zu einer deutlich erhöhten Inzidenz vor allem hämatologischer Nebenwirkungen.</p> <p>Auch in der Langzeitbetrachtung der NOVA Daten konnte gezeigt werden, dass nach initialer Einstellung der individuell benötigten Dosis, die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse deutlich abfällt und konstant auf sehr niedrigem Niveau bleibt. Dies wurde für die hämatologischen Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie), für die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) sowie Fatigue, Bluthochdruck und Schlaflosigkeit gezeigt (¹⁶Mirza, et al., 2019).</p> <p>Bei der Gegenüberstellung der schweren UEs unter Niraparib und Olaparib mittels indirekten Vergleiches gilt es zu berücksichtigen: Die hierzu in der Studie NOVA erhobenen klinischen Daten repräsentieren nur noch teilweise die vorherrschende klinische Praxis. Es ist also davon auszugehen, dass die Inzidenz der schweren UEs unter Niraparib im klinischen Alltag durch die individualisierte Startdosierung deutlich geringer ist als es in der Studie NOVA der Fall war.</p> <p>Der Vorteil der individualisierten Startdosierung für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität konnte in der Folge</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in zwei Phase-III Studien (PRIMA und NORA) prospektiv bestätigt werden: einerseits in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen (PRIMA) und andererseits nun auch in der Rezidivsituation (NORA). Die im Zuge der Studie NORA ermittelten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie NOVA. Es zeigte sich in NORA unter Anwendung der individuellen Startdosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten. So liegt die Häufigkeit der Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen in der NORA-Studie unter bzw. auf dem Niveau der in der NOVA-Studie ermittelten relativen Häufigkeiten (Thrombozytopenie 11.3% vs. 35.7%; Neutropenie 20.3% vs. 20.7% und Anämie 14.7% vs. 27.0%). Neben den hämatologischen UEs, die häufig von Patientinnen kaum wahrgenommen werden, zeigen sich auch die Inzidenzen der direkt von Patienten wahrnehmbaren symptomatischen UEs wie Übelkeit (Grad ≥ 3, 0.0% vs. 3.3%), Erbrechen (Grad ≥ 3, 2.3% vs. 2.6%), und Fatigue (Grad ≥ 3, 0.6% vs. 8.4%) verringert. Die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE ≥ 3) liegt mit 50.8% in der Studie NORA ebenfalls deutlich unterhalb der 76.3% der Studie NOVA (¹⁷GSK, 2021). Der Vorteil für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität durch die Gewicht-adjustierte Startdosierung konnte somit nun auch in der Rezidivsituation gezeigt werden.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten aus der PRIMA Studie zur Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen bestätigen die niedrigere Inzidenz der schweren UEs unter individueller Startdosierung (60.4% individuelle Startdosierung vs. 75.9% fixe Startdosierung) (¹⁸Tesaro, 2019) ebenfalls.</p> <p>Aus Sicht von GSK erreicht der beobachtete Nachteil von Niraparib im Vergleich zu Olaparib bzgl. schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz und vor dem Hintergrund einer im Durchschnitt nicht der Versorgungsrealität entsprechenden Startdosierung von Niraparib in der Studie NOVA (300mg Studiendosierung vs. patientenindividuelle Dosierung zumeist mit 200mg in der Versorgungspraxis) nicht ein Ausmaß, das einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde. Dies wird zusätzlich durch die Tatsache gestützt, dass hinsichtlich Therapieabbrüchen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keine Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib beobachtet werden können. GSK sieht daher in der Gesamtbetrachtung des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz keinen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib.</p>	
<p><u>Sicherheit - Ausreichende Ergebnissicherheit</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG stellt auf den Seiten 8 und 9 fest:</p> <p><i>„Eine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts aus dem indirekten Vergleich besteht in der vorliegenden Datensituation dennoch in den Fällen, in denen ausreichend große beobachtete Effekte im indirekten Vergleich bestehen, die nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können.“</i></p> <p><i>„Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl im Vergleich von Niraparib mit Placebo in der Studie NOVA als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib über den Brückenkomparator Placebo jeweils ein großer Effekt. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt im indirekten Vergleich zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird.“</i></p> <p>Es bleibt unklar, welcher Effekt vom IQWiG als „ausreichend groß“ angesehen werden. Dazu finden sich weder im IQWiG-Methodenpapier noch in der vorliegenden Bewertung eine Angabe darüber, welcher a-priori festgelegte Schwellenwert hier verwendet wird.</p> <p>Der im indirekten Vergleich beobachtete Effekt (Hazard Ratio für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs) lag bei 2,76, mit folgendem 95% Konfidenzintervall: [1,71; 4,44].</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In ähnlichen Fragestellungen hat sich das IQWiG bisher bei der Beurteilung der Effektgröße an dem entsprechenden Konfidenzintervall orientiert.	
<p>Relevanz der Studie NORA für die vorliegende Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG stellt auf Seite 5 fest:</p> <p><i>„Die vom pU zusätzlich identifizierte Studie NORA wird nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen, da für diese nicht vom pU durchgeführte Studie nur limitierte Informationen zu Studiendesign und zu Studienergebnissen aus öffentlich verfügbaren Quellen vorliegen. Zwar scheint die Studie auf Basis der vorliegenden Informationen für die Fragestellung potenziell relevant zu sein, allerdings kann aufgrund der limitierten Informationen die Ähnlichkeit der Studie zu den anderen Studien im indirekten Vergleich nicht hinreichend sicher beurteilt werden.“</i></p> <p>Im Vergleich zur Dossiereinreichung liegt mittlerweile zur NORA-Studie eine vollständige Publikation vor (⁹Wu, et al., 2021), sowie zwei Abstracts des diesjährigen ASCO zu Sicherheit (¹⁴Wang, et al., 2021) und Wirksamkeit (¹⁵Wu, et al., 2021).</p> <p>Die NORA Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird durch eine Phase-1-Studie gestützt, welche vergleichbare</p>	<p>Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden auf der Seite von Niraparib die RCT NOVA und NORA und auf der Seite von Olaparib die beiden RCTs SOLO2 und Studie 19 angeführt. Die Studie NORA wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Bei der Studie NORA handelt es sich um eine Niraparib gegen Placebo vergleichende Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet, die in China und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass sich auch bei Einschluss der Studie NORA in den indirekten Vergleich das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ändern würde. Für weitere Endpunkte liegen aus der Studie NORA keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakokinetische Eigenschaften von Niraparib bei chinesischen und kaukasischen Patientinnen mit rezidivierendem Karzinom der Ovarien zeigte (¹⁹Zhang, et al., 2020). Darüber hinaus bildet der Einsatz der Gewicht-adjustierten individuellen Startdosierung in der NORA Studie die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland ab.</p> <p>Aus Sicht von GSK liegen damit ausreichende Informationen zum Studiendesign, zur Methodik und zu den Studienergebnissen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit vor, so dass diese Studie für die Nutzenbewertung von Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet und insbesondere für den indirekten Vergleich zu Olaparib berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren</p> <p>Das IQWiG stellt auf S. 45 fest:</p> <p><i>„Der pU macht keine Angaben dazu, welche PARP-Inhibitoren konkret die Studienteilnehmerinnen erhalten haben. Damit ist unklar, ob es sich bei den eingesetzten PARP-Inhibitoren um die Studienintervention Niraparib und damit um ein Treatment Switching im Sinne von [49] handelt, das zu einer potenziellen Verzerrung des Behandlungseffekts führen kann, oder um einen anderen, im Anwendungsgebiet zugelassenen PARP-Inhibitor (z. B. Olaparib), der gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen [9,50,51] als adäquate Folgetherapie zu bewerten wäre.“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Folgende Angaben können zu dieser Fragestellung betrachtet werden: <i>Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, Patientinnen mit mindestens einer antineoplastischen Folgetherapie</i></p>			
Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)		
Wirkstoffklasse			
Wirkstoff			
NOVA (Datenschnitt 01.10.2020)	Niraparib N=372 n (%)	Placebo N=181 n (%)	
Gesamt	266 (71,5)	141 (77,9)	
PARP-Inhibitor	49 (13,2)	45 (24,9) ^a	
Olaparib	39 (10,5)	36 (19,9)	
Niraparib	9 (2,4)	8 (4,4)	
Niraparib Tosylate Monohydrate	3 (0,8)	2 (1,1)	
Rucaparib	1 (0,3)	2 (1,1)	
<p>Fehlende Informationen zur Folgetherapie bei 51 (28,2 %) Patientinnen. Quelle: GSK (20GSK, 2021)</p>			

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der NOVA-Studie kam es bekanntermaßen zu einer hohen Frequenz an Cross-Over von Placebo auf PARP-Inhibitoren bedingt durch die Zulassung und Verfügbarkeit von Olaparib während der Studiendurchführung. Dies führte aus Sicht von GSK zu einer starken Verzerrung der Fragestellung nach einem Gesamtüberlebensvorteil durch die Behandlung mit Niraparib, da bei einer Analyse nach dem ITT-Prinzip der Effekt einer PARPi-Folgetherapie dem Placeboarm zugerechnet wird. Durch diese ITT-Analyse wird also eher die Fragestellung beantwortet, ob eine PARPi Therapie in 2L oder >2L mehr Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bringt. Weiterhin wurde anhand des PFS2 als auch des OS gezeigt, dass auch nach der Erhaltungstherapie mit Niraparib die Effektivität der Folgetherapien gegeben war. Es zeigte sich hier also kein vermindertes Ansprechen auf die folgende Chemotherapie und damit einhergehende Platinresistenz.</p> <p>Um die Verzerrung durch das Cross-Over zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt (Erhaltungstherapie mit Niraparib in der Rezidivsituation in Relation zur Vergleichstherapie) auf das Gesamtüberleben zu schätzen, wurde die etablierte IPCW-Methodik bei der NOVA-Studie verwendet.</p> <p>Für die NOVA-Studie wurden folgende OS-Analysen für die Gesamtpopulation durchgeführt und im Dossier dargestellt:</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Später Datenschnitt, ITT-Analyse- Später Datenschnitt, Cross-over adjustierte Analyse (IPCW)- Früher Datenschnitt, ITT-Analyse <p>Für die beiden Olaparib-Studien (SOLO2, Studie 19) wurde folgende Evidenz zum Gesamtüberleben herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Späte Datenschnitte, ITT-Analyse- Späte Datenschnitte, Cross-over adjustierte Analyse- Frühe Datenschnitte, ITT-Analyse <p>Im Dossier wurden auf dieser Basis insgesamt 4 indirekte Vergleiche zwischen Niraparib und Olaparib dargestellt. Diese Analysen zeigen konsistente Ergebnisse dahingehend, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib beim Gesamtüberleben gibt.</p> <p>Letztendlich teilen wir die Einschätzung des IQWiG, dass die OS-Analysen basierend auf dem frühen NOVA-Datenschnitt am wenigsten verzerrt sind und daher die best-verfügbare Evidenz zu diesem Endpunkt darstellt.</p>	
Dosisreduktionen Das IQWiG stellt auf S. 23 fest:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Die Behandlung mit Niraparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [23]. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren in der Studie erlaubt. Zum primären Datenschnitt (30.05.2016) fanden diese bei 73 % der Patientinnen statt. Entsprechende Angaben zum finalen Datenschnitt (01.10.2020) liegen nicht vor.“</i></p> <p>Die entsprechenden Angaben zum finalen Datenschnitt werden hiermit nachgereicht.</p> <p>Zum finalen Datenschnitt (01.10.2020) der Studie NOVA fanden bei 73,6% der Patientinnen Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität statt (²¹GSK, 2021).</p> <p>Es zeigt sich, dass der Anteil der Patientinnen mit Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität zwischen den beiden Datenschnitten (30.05.2016 vs. 01.10.2020) nur sehr leicht, von 72,5% auf 73,6% angestiegen ist.</p> <p>Im Vorfeld wurde bereits ausgeführt, dass Dosisanpassungen in Folge von Nebenwirkungen überwiegend zu Beginn der Studie vorgenommen wurden und die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse nach initialer Einstellung der individuell benötigten Dosis deutlich abfiel und konstant auf sehr niedrigem Niveau blieb. Die hier gezeigten Daten zu Dosisreduktionen aufgrund Toxizität unterstreichen dies erneut, da nur ein minimaler Anstieg zwischen den beiden Datenschnitten in der Langzeitbeobachtung zu verzeichnen war.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Behandlungsdauer</p> <p>Das IQWiG stellt auf S. 36 fest:</p> <p><i>„Für die nun relevanten finalen Datenschnitte der Studien NOVA (01.10.2020) und SOLO2 (03.02.2020) liegen keine Angaben zur medianen und mittleren Behandlungsdauer vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen bei den späteren Datenschnitten größer geworden sind, da bereits zum Zeitpunkt des jeweils früheren Datenschnitts in beiden Studien nur noch sehr wenige Patientinnen im Placeboarm (im Vergleich zum Interventionsarm) unter Behandlung waren (siehe [32]).“</i></p> <p>Die entsprechenden Angaben zum finalen Datenschnitt der Studie NOVA werden hiermit nachgereicht.</p> <p><i>Tabelle 3: Angaben zur medianen und mittleren Behandlungs- und Beobachtungsdauer für den finalen Datenschnitt der Studie NOVA (01.10.2020)</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1078 1102 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1078 510 1187">Dauer der Studienphase</th> <th data-bbox="519 1078 788 1187">Niraparib N=367</th> <th data-bbox="797 1078 1102 1187">Placebo N=179</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="165 1193 1102 1248">Behandlungsdauer [Monate]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1254 510 1308">Median (min; max)</td> <td data-bbox="519 1254 788 1308">8,2 (0; 76,2)</td> <td data-bbox="797 1254 1102 1308">5,4 (0,4; 82,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1315 510 1369">Q1; Q3</td> <td data-bbox="519 1315 788 1369">3,7; 18,9</td> <td data-bbox="797 1315 1102 1369">3,5; 8,7</td> </tr> </tbody> </table>	Dauer der Studienphase	Niraparib N=367	Placebo N=179	Behandlungsdauer [Monate]			Median (min; max)	8,2 (0; 76,2)	5,4 (0,4; 82,0)	Q1; Q3	3,7; 18,9	3,5; 8,7	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Dauer der Studienphase	Niraparib N=367	Placebo N=179											
Behandlungsdauer [Monate]													
Median (min; max)	8,2 (0; 76,2)	5,4 (0,4; 82,0)											
Q1; Q3	3,7; 18,9	3,5; 8,7											

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mittelwert (SD)	16,1 (19,2)	9,3 (13,7)	
Beobachtungsdauer [Monate]			
Median (min; max)	32,3 (0,1; 77,4)	33,4 (1,2; 82)	
Q1; Q3	19,0; 59,1	18,1; 56,9	
Mittelwert (SD)	36,9 (21,9)	36,8 (21,7)	
Berechnung: Monate = Tage/365*12 Quelle: GSK (²² GSK, 2021)			
<p>Die unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden während der Behandlung erhoben, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Während die mediane Behandlungsdauer im Vergleich zum 1. Datenschnitt (30. Mai 2016) unverändert geblieben ist, hat sich die mittlere Behandlungsdauer vor allem durch Patientinnen mit spätem Progress im Mittelwert um 6 bzw. 2 Monate verlängert (1. Datenschnitt: 9,7 und 7,0 Monate). Dem späteren Datenschnitt entsprechend hat sich die Beobachtungszeit deutlich verlängert, im Median von 15,9 bzw. 15,1 Monate beim 1. Datenschnitt auf 32,3 bzw. 33,4 beim aktuellen Datenschnitt.</p>			

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) in der Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG schreibt auf S. 19:</p> <p><i>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2 der Dossierbewertung A19-88 [10]).“</i></p> <p>Aus Sicht von GSK zeigt sich die Relevanz des Endpunkts Progress bzw. progressionsfreies Überleben (PFS) für Patientinnen der Studie NOVA in den vorgenommenen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression. Im Rahmen der NOVA Studie wurde die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Endpunkten über den Zeitraum der Behandlung hinaus weitergeführt. Die Patient Reported Outcome (PRO)-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität (gemessen mittels EQ-5D VAS, FOSI) verschlechtern sich nach der Progression signifikant und in relevantem Ausmaß bis zum Ende der dargestellten Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen. In der Konsequenz sollte PFS als patientenrelevant betrachtet werden: Die Patientinnen bleiben unter Niraparib länger in einem guten Gesundheitszustand und erfahren erst später die negativen Konsequenzen des Progresses auf ihre Lebensqualität und Gesundheit.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wiederholte Nachreichung der Dossierkorrekturen vom 18.02.2021</p> <p>Kurz nach Einreichung des vorliegenden Dossiers stellte sich heraus, dass ein Fehler bei der Berechnung der Konfidenzintervalle für die Effektschätzer bei den Metaanalysen für die indirekten Vergleich aufgetreten war.</p> <p>Die fehlerhaften Berechnungen beruhten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) und einem zusätzlichen Programmierungsfehler. Die Knapp-Hartung-Methode wird vom IQWiG nur bei mindestens 5 Studien empfohlen. In dem hier vorliegenden Fall von je zwei Niraparib- und Olaparib-Studien wird dagegen ein Modell mit festen Effekten empfohlen – diese Empfehlung haben wir bei den korrigierten Analysen umgesetzt. Da die Metaanalysen die Basis für den indirekten Vergleich von Niraparib zu Olaparib darstellen, wirkte sich der Fehler auch auf die Konfidenzintervalle des indirekten Vergleichs aus. Daher umfassen die Korrekturen sowohl die Ergebnisse der Metaanalysen als auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. In beiden Fällen sind die Konfidenzintervalle und somit auch die p-Werte von den Korrekturen betroffen; die Punktschätzer bleiben weitestgehend unverändert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um die berechtigten Zahlen schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen und dadurch den Mehraufwand im Rahmen der Dossierbewertung zu minimieren, hat GSK nach Rücksprache mit dem G-BA am 18.02.2021 und am 01.03.2021 Korrekturdokumente an den G-BA übermittelt.</p> <p>Diese Dokumente möchten GSK erneut im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme einreichen, um deren offizielle Berücksichtigung in den Nutzenbewertungsprozess zu gewährleisten.</p> <p>Bitte finden Sie in der Anlage folgende Dokumente:</p> <ul style="list-style-type: none">- Übersicht der Nachreichung (siehe Ordner Nachreichung 18.02.2021) bzw. in der vom G-BA gewünschten reduzierten Form (siehe Ordner Nachreichung reduzierte Form 01.03.2021)- korrigiertes Modul 1 und 4 in Reinform (ggf. zur Verwendung auf der G-BA Internetseite des Verfahrens) und resultierende Korrekturen in Modul 5 (siehe Ordner Modul 1 und 4_korrigiert_Reinform) <p>Wir möchten uns beim G-BA und dem IQWiG in aller Form für diese Berechnungsfehler und den dadurch verursachten Mehraufwand entschuldigen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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. González-Martín A; Pothuri B; Vergote I; DePont Christensen R; Graybill W; Mirza MR, et al. Supplementary Appendix to: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(25): 2391-402.
2. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1094 Niraparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) (A21-17) 2021. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-17.html>.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln 2020 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.
4. EMA, European Medicines agency. Public summary of opinion on orphan designation (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer. 2013 05.03.2013.
5. EMA, European Medicines agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Zejula (niraparib) for the treatment of ovarian cancer 2017 06.12.2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-zejula-niraparib_en.pdf.
6. EMA, European Medicines agency. Orphan Maintenance Assessment Report Zejula (niraparib) Treatment of ovarian cancer 2020 16.11.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/zejula-orphan-maintenance-assessment-report-ii-019_en.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/Stand.2020;10>.
8. Mirza MR; Monk BJ; Herrstedt J; Oza AM; Mahner S; Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(22): 2154-64.
9. Wu XH; Zhu JQ; Yin RT; Yang JX; Liu JH; Wang J, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. *Annals of Oncology*. 2021; 32(4): 512-21.
10. González-Martín A; Pothuri B; Vergote I; DePont Christensen R; Graybill W; Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(25): 2391-402.

11. GSK, GlaxoSmithKline. UE CTACE Grad 3+ pro Monat - Tabelle 3-7-6-1a. 2021 25.05.2021.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Schwere UESIs Dauer - Tabelle 14-3-1-19B-a. 2021 25.05.2021.
13. GSK, GlaxoSmithKline. Schwere UESIs - Abbruch Studienmedikation Tabelle 14-3-1-16G-a. 2021 25.05.2021.
14. Wang J; Wu X; Zhu J; Yang J; Huang Q; Wu L, et al. Safety assessment of niraparib individualized starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III NORA trial. ASCO2021.
15. Wu L; Wu X; Zhu J; Yin R; Yang J; Liu J, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in Chinese women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with and without secondary cytoreductive surgery: Results from the NORA trial. ASCO2021.
16. Mirza MR; Dorum A; Benigno B; Mahner S; Bessette P; Bover Barcelo I, et al. Long-Term Safety Assessment of Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer: Results From the ENGOT-OV16/NOVA Trial. ESGO, 21st European Congress on Gynaecological Oncology; 02.-05.11.2019; Athens, Greece2019.
17. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula®) Modul 4A 2021 25.05.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4439/2021-02-01_Modul4A_Niraparib.pdf.
18. Tesaro, Tesaor Inc. NIRAPARIB PR-30-5017-C - Phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled, Multicenter study of Niraparib maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following response on front-line platinum-based chemotherapy. 2019 27.11.2019.
19. Zhang J; Zheng H; Gao Y; Lou G; Yin R; Ji D, et al. Phase I pharmacokinetic study of niraparib in Chinese patients with epithelial ovarian cancer. The Oncologist. 2020; 25(1): 19.
20. GSK, GlaxoSmithKline. Follow-up Cancer Treatment - Tabelle 14-3-5-18. 2021 25.05.2021.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Dosisreduktion Tabelle 14-3-5-15a. 2021 25.05.2021.
22. GSK, GlaxoSmithKline. Studiendauer - Tabelle 3-33. 2021 25.05.2021.

5.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Niraparib (Zejula®)
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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Niraparib (Zejula®) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Niraparib ist zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.</p> <p>Bei der Erstbewertung im Jahr 2020 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an und befristete seinen Beschluss mit der Auflage, die finale Analyse der noch laufenden Studie NOVA vorzulegen. Für die Neubewertung legt der G-BA auch weiterhin Olaparib oder beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus einem adjustierten indirekten Vergleich zu Olaparib, bei dem das IQWiG einen negativen Effekt bei schweren unerwünschten Ereignissen ableitet. Der Hersteller leitet im Dossier weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen ab.</p>	
Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses Vorgehen bislang mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Insb. nach über einem Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

5.3 Stellungnahme: DGHO, NOGGO

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Niraparib
Stellungnahme von	<i>DGHO, NOGGO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Niraparib (Zejula®) ist einer von drei zugelassenen PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Niraparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei rezidivierten Patientinnen mit gering differenziertem, serösem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, d. h. eine komplette oder partielle Remission erreicht haben. Im vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496) mit Beschlussfassung vom 2. April 2020 war eine Befristung bis zum 1. Februar 2021 beschlossen worden. Das jetzige Verfahren wird nach Ablauf der Befristung durchgeführt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 1018 1301 1310"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</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>Olaparib oder beobachtendes Abwarten</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	nicht belegt	-	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der von uns im Folgenden verwendete Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• ZVT bei behandlungsfähigen Patientinnen ist Olaparib.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms. Zwischenzeitlich liegen auch Daten NORA vor, einer zweiten in China durchgeführten Studie, in der ebenfalls Niraparib versus Placebo randomisiert wurde.• Niraparib führte in NOVA und in NORA zu einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio zwischen 0,27 und 0,45. Darüber hinaus führte Niraparib zu einer deutlichen Verlängerung der TWiST (Time without Toxicity and Symptoms). Das ist vor allem in der Rezidivsituation sehr patientenrelevant.• Niraparib führte weder in NOVA noch in NORA zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, allerdings sind die Daten in NORA noch unreif. Ein möglicher Einfluss der Postprogressionstherapie mit PARP-Inhibitoren im Kontrollarm von NOVA kann aufgrund unvollständiger Dokumentation der Umstellung auf während der Dauer der NOVA Studie zugelassenen PARPi und Abbruch der Teilnahme sowie fehlende Datenerhebung nicht belegt werden. Das Gesamtüberleben war lediglich ein sekundärer Endpunkt von NOVA und NORA.• Die Rate schwerer Nebenwirkungen in NOVA lag bei 74,1%. Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen von Niraparib war hämatologisch und trat vor allem in der Anfangsphase der Therapie auf. In NORA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen nur bei 50,8%. Dieser Unterschied ist mutmaßlich auf die individualisierte, initial auch niedrigere Dosierung von Niraparib in NORA zurückzuführen.	

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind jetzt drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, epitheliale Ovarialkarzinom, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint insgesamt vergleichbar.</p>	
<p>2. Einleitung</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. 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 unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil mit lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.</p> <p>Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lassen sich aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte (zielgerichtete Therapien) die Ergebnisse der Patientinnen verbessern.</p> <p>Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Aufgrund der überragenden Bedeutung platinhaltiger Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platin sensitives oder – resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert</p>	

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist daraufhin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist. Die Art der Rezidivbehandlung wird von weiteren Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit aber auch genetische Faktoren wie dem BRCA-Mutationsstatus und der zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren bestimmt. Bevacizumab ist in der Rezidivsituation als Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab zugelassen. Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland, so dass für den Großteil der Patientinnen diese Therapie für die Rezidivsituation nicht zur Verfügung steht.</p> <p>Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platin sensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiert. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platin sensitivem Rezidiv (nach der alten Definition) eine der folgenden Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none">- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab- Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin- Carboplatin/Paclitaxel- Carboplatin/Gemcitabin <p>Eine Erweiterung der Therapieoptionen ergibt sich seit Ende 2014 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Olaparib war der erste zugelassene PARP-Inhibitor. Inzwischen stehen mit Niraparib und Rucaparib zwei weitere PARP-Inhibitoren für die EU zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Für Olaparib zeigte sich 2018 nach ausreichend langer Beobachtungszeit eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu beobachtendem Verhalten. In der erneuten Nutzenbewertung wurde für Olaparib in dieser Indikation vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgelegt.</p> <p>Niraparib ist ein niedermolekularer PARP-Inhibitor. Er hemmt PARP-1 und -2 selektiv sowohl in BRCA1/2-mutierten als auch in Zelllinien ohne BRCA1/2-Mutationen.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie</p> <table border="1" data-bbox="165 804 1299 1362"> <thead> <tr> <th>Studienname / Erstautor / Jahr</th> <th>PARP-Inhibitor</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mirza, 2016 [3], Dossier</td> <td rowspan="3">Niraparib</td> <td>alle</td> <td>Placebo</td> <td>Niraparib</td> <td>553</td> <td>5,4 vs 11,0 0,44 p < 0,0001</td> <td>37,1 vs 35,6 1,01 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>gBRCA1/2⁵</td> <td>Placebo</td> <td>Niraparib</td> <td>203</td> <td>5,5 vs 21,0⁶ 0,27⁷ p < 0,001</td> <td>41,6⁸ vs 43,6 0,93 n. s.</td> </tr> <tr> <td>non-gBRCA1/2⁵</td> <td>Placebo</td> <td>Niraparib</td> <td>350</td> <td>3,9 vs 9,3 0,45</td> <td>31,1 vs 36,5 1,10</td> </tr> </tbody> </table>	Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Mirza, 2016 [3], Dossier	Niraparib	alle	Placebo	Niraparib	553	5,4 vs 11,0 0,44 p < 0,0001	37,1 vs 35,6 1,01 n. s. ⁹	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	41,6 ⁸ vs 43,6 0,93 n. s.	non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,9 vs 9,3 0,45	31,1 vs 36,5 1,10	
Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																						
Mirza, 2016 [3], Dossier	Niraparib	alle	Placebo	Niraparib	553	5,4 vs 11,0 0,44 p < 0,0001	37,1 vs 35,6 1,01 n. s. ⁹																						
		gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	41,6 ⁸ vs 43,6 0,93 n. s.																						
		non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,9 vs 9,3 0,45	31,1 vs 36,5 1,10																						

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						p < 0,001	n. s.		
Wu, 2021 [4]		alle	Placebo	Niraparib	265	5,4 vs 18,3 0,32 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,64 n. s.		
Ledermann [5, 6, 7]	Olaparib	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021		
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021		
Coleman [8]	Rucaparib	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8 0,36 p < 0,0001	n.e vs 29,6 0,88 n. s.		
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001			

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch), non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in

Stellungnehmer: DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, 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>4. Dossier und Bewertung von Niraparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht unserem Vorgehen. Aufgrund der zwischenzeitlich publizierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit liegen für Olaparib die besten Ergebnisse vor.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ENGOT-OV16/NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, abgekürzt NOVA. Die Patientinnen wurden in 2 Gruppen kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 in Keimbahnkonfiguration (germline) - non-gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 nicht in Keimbahnkonfiguration (non-germline) <p>Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journal publiziert [3, 9-12].</p> <p>Datenschnitt für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit war der 1. Oktober 2020.</p>	<p>Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden auf der Seite von Niraparib die RCT NOVA und NORA und auf der Seite von Olaparib die beiden RCTs SOLO2 und Studie 19 angeführt. Die Studie NORA wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Bei der Studie NORA handelt es sich um eine Niraparib gegen Placebo vergleichende Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet, die in China und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass sich auch bei Einschluss der Studie NORA in den indirekten Vergleich das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ändern würde. Für weitere Endpunkte liegen aus der Studie NORA keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, 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>Zwischenzeitlich wurden auch die Daten einer zweiten randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Niraparib in dieser Indikation publiziert, der in China durchgeführten NORA-Studie [4]. Diese Daten sind auch Gegenstand des Dossiers, sowohl einzeln als auch in einer Metaanalyse. Auch in NORA erfolgte die Randomisierung 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Hier wurde keine Differenzierung nach dem genetischen Status vorgenommen. Ein wesentlicher Unterschied in NORA bestand darin, dass die initiale Dosierung von Niraparib individualisiert erfolgte.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. In NOVA wurde zwischenzeitlich der Median der Gesamtüberlebenszeit erreicht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Ein kritischer Punkt bei der NOVA-Studie ist die Postprogressionstherapie. Ein substanzieller Teil der Patientinnen im Placebo-Arm erhielt PARP-Inhibitoren im Progress. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dies bei seinen Berechnungen in Form einer IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting)-Analyse. Allerdings wurde die Postprogressionstherapie in NOVA nicht systematisch erfasst. Entsprechend fehlt auch im Dossier eine detaillierte Auflistung. Für einige Patientinnen liegen Informationen zum Einsatz von PARP-Inhibitoren vor, für die fehlenden Daten wurde eine mathematische Korrektur durchgeführt.</p>	<p>Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts der Studie NOVA potenziell hoch verzerrt sind, wurde für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	Die Berechnung von Unterschieden in der Gesamtüberlebenszeit nach dem BRCA-Status zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das progressionsfreie Überleben ist patientenrelevanter Endpunkt beim Ovarialkarzinom, da ein Rezidiv und eine Progression meist mit erheblichen Symptomen, wie Aszites, Pleuraergüssen, Subileus und Ileus assoziiert ist und eine unmittelbare zytostatische Therapie mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert ist. Die Analyse mit dem TWiST-Score beschreibt dies sehr gut.</p> <p>Sowohl in der gBRCA- als auch in der non-gBRCA-Kohorte fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib.</p> <p>Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist unabhängig von der Qualität der Remission nach der Induktionstherapie [9].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Diese waren</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, 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)
	sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei beiden Zielgrößen und in beiden Studienkohorten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib.	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in NOVA mittels der generischen EQ-5D-Skala und mittels des FACT-Fragebogens für das Ovarialkarzinom (FOSI) erhoben. In beiden Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Zwischenzeitlich liegt auch eine Analyse der Time without Symptoms or Toxicity (TWiST) vor [10]. Sie ist ein Maß für die Zeit, innerhalb die Patienten keine Progression und keine Toxizität erlebt. In der gBRCAmut-Kohorte wiesen die Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von 3,83 vs 0,88 Jahren im Placebo-Arm auf, in der non-gBRCAmut-Kohorte von 2,46 vs 0,02 Jahren [9].</p>	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen daher keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Studie NOVA wurde die Symptomatik mittels des Symptomscores FOSI-8 erhoben, der Teil des Gesamtfragebogens FACT-O sind. Auf der Seite der Olaparib-Studien liegen Auswertungen zum FOSI-8 nur mit einem endpunktübergreifend hohem Verzerrungspotenzial aus der Studie 19 vor. Da für einen adjustierten indirekten Vergleich hinreichender Aussagesicherheit auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit ausreichender</p>

Stellungnehmer: DGHO, 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>Ergebnissicherheit vorliegen sollte, können die Ergebnisse für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden. Es liegen somit bezüglich der Symptomatik keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien SOLO2 und Studie 19 nicht jedoch in der Studie NOVA der Gesamtscore des krankheitsspezifische Fragebogen FACT-O erhoben. Für einen indirekten Vergleich sind daher keine ausreichenden Daten verfügbar. Es liegen somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In NOVA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 74,1% in den Niraparib-Armen versus 22,9% in den Placebo-Armen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Placebo ist hoch und weist auf die hohe Belastung durch die vorangehende Chemotherapie und die Erkrankung hin. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (33,8%), Anämie (25,3%), Neutropenie (19,6%), Fatigue (8,2%), Hypertonie (8,2%) und Übelkeit (3,0%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 14,7% im Niraparib- und bei 2,2% im Placebo-Arm.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich zu schweren UE Auswertungen vor, die hinreichend ergebnissichere Aussagen zulassen. Somit können zu schwerwiegende UE, spezifischen UE und Abbrüchen wegen UE keine Aussagen getroffen werden.</p> <p>Der negative Effekt von Niraparib gegenüber Olaparib bei den schweren UEs kann zwar nicht durch potentielle</p>

Stellungnehmer: DGHO, 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>In der Langzeit-Analyse in Rahmen der NOVA Studie wurde das Auftreten der Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie gezeigt. Dank zeitnaher Behebung der Nebenwirkungen sind diese als temporär zu betrachten. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen dem Gewicht (<77 kg), den Thrombozytenwerten (<150.000/μl) und einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen gezeigt (RADAR). Die Individualisierung der Anfangsdosis führt bei diesen Patientinnen zur Reduktion der Nebenwirkungen (NORA, PRIMA).</p> <p>Eine zwischenzeitlich publizierte Subgruppen-Analyse zeigte, dass die Niraparib-Therapie auch bei Patientinnen im Alter >70 Jahren sicher ist [12].</p> <p>In NORA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 nur bei 50,8% im Niraparib-Arm versus 19,3% im Placebo-Arm. Diese niedrigere Rate ist mutmaßlich auf die individualisierte Dosierung des PARP-Inhibitors zurückzuführen.</p>	<p>Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden, jedoch wird dessen Aussagekraft, Ausmaß und therapeutische Bedeutung, unter Berücksichtigung fehlender verwertbarer Daten für andere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften, als nicht hinreichend betrachtet, um hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib abzuleiten.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt ein methodischer Ansatz zur Auswertung von Parametern wie progressionsfreies Überleben von sehr langer Dauer oder von TWiST. Der Bericht des IQWiG wurde ohne ärztliche Experten und ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, 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>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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 Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib 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 [13, 14].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Niraparib Erhaltungstherapie: 3</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Datenlage zu Niraparib bei Patientinnen im Rezidiv eines metastasierten Ovarialkarzinoms und gutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie hat sich seit der letzten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Niraparib führt bei Patientinnen mit und ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation zu einer sehr deutlichen und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Erfreulicherweise liegen inzwischen weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie vor. Sie zeigen, dass auch die Zeit ohne Symptome und Toxizität (TWiST) unter Niraparib um ein Mehrfaches gegenüber dem Kontrollarm verlängert wird [10]. Das progressionsfreie Überleben ist beim Ovarialkarzinom ein wissenschaftlich und klinisch relevanter Endpunkt,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, 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>da die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Allgemeinen mit einer besseren Symptomkontrolle, wie Aszites, Subileus, Ileus und Schmerzen assoziiert ist. Diese Symptome haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.</p> <p>Auch nach längerer Nachbeobachtungszeit führte Niraparib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Umfassende Daten zu den Folgetherapien nach Krankheitsprogress werden im Dossier nicht vorgelegt und waren in ihrem Einsatz und ihrer Art nicht definiert. Ansätze zur Integration des Einsatzes von PARP-Inhibitoren im Kontrollarm (Crossover) sind aufgrund der nicht unvollständig erhobenen Daten wenig aussagekräftig.</p> <p>Wir haben für Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt drei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Damit hat sich das Therapiespektrum für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv erheblich verbessert.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, März 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html>
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375:2154-2164, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310)
4. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT et al.: Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 32:512-521, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.12.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018)
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1579-1589, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
8. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390 :1949-1961, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6)
9. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 37:2968-2973, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.02238](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02238)
10. Matulonis UA, Walter L, Nottrup TJ et al.: Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 37:3183-3191, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00917](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00917)
11. Mirza RM, Benigno B, Dorum A et al.: Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 159:442-448, 2020. DOI: [10.1016/j.ygyno.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.006)
12. Fabbro M, Moore KN, Dørum A et al.: Efficacy and Safety of Niraparib as Maintenance Treatment in Older Patients (≥ 70 Years) With Recurrent Ovarian Cancer: Results From the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Gynecol Oncol* 152:560-567, 2019. DOI: [10.1016/j.ygyno.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.009)
13. 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)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Niraparib (D-643)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 14:00 Uhr bis 14:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig
Herr Dr. Konieczny
Frau Dr. Wacker
Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

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

Angemeldeter Teilnehmer der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obwohl noch zwei, drei Leute fehlen, können wir, glaube ich, schon mal mit den Formalien beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Teilweise begleiten Sie uns schon den ganzen Vormittag. Wir sind jetzt im Nutzenbewertungsverfahren, Neubewertung nach Fristablauf für Niraparib im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April des laufenden Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Stellung genommen hat, zum anderen die DGHO und die NOGGO, die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der Pflicht folgend die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer begrüße ich Herrn Dr. Welte, Herrn Dr. Konieczny, Herrn Dr. Hennig und Frau Dr. Wacker. Frau Professor Lüftner hat sich eben schon gefreut, weil sie im Urlaub in der Mittagspause auf der Terrasse war. – Frau Lüftner, seien Sie herzlich willkommen. – Herr Professor Wörmann ist auch da, jawohl. Dann müsste noch Herr Dr. Grabowski von der NOGGO da sein. – Er fehlt noch; da machen wir ein Fragezeichen. – Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch noch da. Dann müssten alle aufgerufen sein, die zugeschaltet sind. – Ist noch jemand da, der nicht gefragt wurde? – Das ist nicht der Fall. – Herr Grabowski ist da; dann können wir das auch abhaken. – Herzlich willkommen, Herr Dr. Grabowski.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dann würden wir wie üblich in die Frage- und Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das? – Herr Dr. Welte, ich nehme an, Sie. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. Zunächst möchte ich kurz das GSK-Team vorstellen. Margarete Wacker vertritt zusammen mit mir den Bereich Market Access, Michael Hennig die Biostatistik und Andreas Konieczny die Medizin.

Heute sprechen wir über den Einsatz von Niraparib in der Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinoms. Das genaue Anwendungsgebiet lautet:

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade seriösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Im Folgenden werden wir den Begriff „Ovarialkarzinom“ zusammenfassend für das Ovarial-, das Eileiter und das Peritonealkarzinom verwenden.

Seit der letzten Niraparib-Anhörung in dieser Indikation vor etwas mehr als einem Jahr hat sich unser Evidenzkörper deutlich vergrößert und verbessert. Neben den reifen Daten der pivotalen NOVA-Studie haben wir zusätzlich die Evidenz von zwei weiteren großen Phase-III-Zulassungsstudien: Erstens die chinesische NORA-Studie. Sie untersucht den Einsatz von Niraparib in der Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms. – Zweitens die internationale PRIMA-Studie. Aufgrund von PRIMA besitzt Niraparib als einziger PARP-Inhibitor eine mutationsunabhängige Zulassung in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms.

Herr Vorsitzender, wäre es in Ordnung, wenn Herr Konieczny nun weitere Informationen zu den Themen Gesamtüberleben und Sicherheitsprofil darstellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Welte, er möge dies tun.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Danke.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Einer der Hauptgründe für die heutige Anhörung war die Frage nach dem Gesamtüberleben. Diese Datenerhebung hat ein bisschen länger gedauert, aber das ist gut für die Patientinnen, weil im Median bis zu 43 Monate Gesamtüberleben beobachtet wurden, fast vier Jahre. Im Vergleich zur zVT Olaparib sehen wir keinen signifikanten Unterschied. Die Hazard Ratio von 1,0 zeigt dies eindrücklich und wurde auch vom IQWiG ebenso berechnet und bestätigt.

Zum zweiten wichtigen Aspekt, dem Sicherheitsprofil, gibt es mehrere neue Studiendaten. Sämtliche Daten, die wir haben, bestätigen heute nicht nur das sehr gute Sicherheitsprofil von Niraparib, sondern zeigen auch eine deutliche Verbesserung. Lassen Sie mich das kurz erklären, weil hier meines Erachtens mehrere Punkte ganz relevant sind.

Unsere Zulassungsstudie im Rezidiv, die NOVA-Studie, die hier Grundlage ist, wurde mit einer festen Startdosis von 300 mg durchgeführt. Wir haben gelernt, dass dies für viele Patientinnen zu viel ist, und selbst bei der ersten EMA-Zulassung wurde schon die Möglichkeit einer flexiblen Startdosis nach Körpergewicht gegeben. Heute wird die Mehrzahl aller Patientinnen in Deutschland, aber auch in anderen Ländern mit 200 mg nach Körpergewicht adjustiert gestartet, und es werden auch wesentlich weniger unerwünschte Ereignisse beobachtet, als dies in der NOVA-Zulassungsstudie der Fall war.

Zusätzlich haben wir auch zwei große Phase-III-Studien, die PRIMA-Erstlinienzulassungsstudie und die eben schon erwähnte NORA-Studie, eine große Phase-III-Studie, die die Zulassung in China ermöglicht hat. Diese beiden Studien haben prospektiv die flexible Startdosis von 200 mg getestet. Hier ist das deutlich bessere Sicherheitsprofil also mehrfach klar bestätigt worden, und dies spiegelt auch die Therapiesituation in Deutschland wider.

Ebenfalls ein wichtiger Aspekt ist, dass fast alle unerwünschten Ereignisse direkt mit der Dosis in Verbindung zu bringen sind. Das ist wichtig; denn die Dosis wird angepasst. Daher muss man berücksichtigen, dass die tabellarische Aufstellung mit Inzidenzwerten der unerwünschten Ereignisse dies kumulativ aus der gesamten Studiendauer zusammenfasst. Was diese Tabellen in der Regel nicht zeigen, ist, dass die UEs in fast allen Fällen in den ersten Wochen auftreten. Danach geht die Inzidenz nicht ganz auf Placeboniveau, aber doch sehr stark in diese Richtung herunter. Das ist bei einer Erhaltungstherapie über mehrere Monate oder sogar Jahre ganz erheblich.

Als letzten Punkt möchte ich noch aufzeigen, dass aus ärztlicher Sicht natürlich idealerweise gar keine UEs auftreten – das ist klar –; aber in der Onkologie klappt das halt selten. Wenn ich schon UEs in Kauf nehmen muss, dann möchte ich doch das Präparat gut steuern können, sprich: die Dosis individuell einstellen können. Ich möchte, dass die Patientin in dem Fall nichts bemerkt und keine Einschränkung der Lebensqualität in Kauf nehmen muss, und genau das haben wir mit Niraparib. Wir sprechen bei den UEs überwiegend über Laborwertveränderungen, die die Patientin nicht bemerkt und die mit Blutbildkontrollen in den ersten Wochen vom Arzt gemonitort werden. Das wird uns auch von erfahrenen Ärzten genauso als Feedback gegeben.

Daher sage ich zusammenfassend: Die Datengrundlage gegenüber der letzten Nutzenbewertung vom letzten Jahr hat sich signifikant verbessert. Das Gesamtüberleben unter Niraparib ist vergleichbar zu Olaparib, und die inzwischen übliche individuelle Startdosis verbessert das Sicherheitsprofil von Niraparib sehr wesentlich. Diese neuen Erkenntnisse unterstützen die Entscheidung des G-BA vom 2. April letzten Jahres, dass für Niraparib im Vergleich zu Olaparib im betrachteten Anwendungsgebiet weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der zVT Olaparib abgeleitet werden kann. – Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Welte, Herr Dr. Konieczny. – Meine erste Frage geht an die Kliniker: Herr Konieczny, Sie sprachen ja gerade vom Feedback erfahrener Ärzte. Wir alle haben gelesen, dass das IQWiG auf der Basis des eingereichten Dossiers einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden sowohl gegenüber Placebo – okay –, aber auch gegenüber Olaparib sieht. Das ist, glaube ich, die spannende Frage, über die wir jetzt hier diskutieren müssen; deshalb meine Frage an die Kliniker.

Wir sehen in dem vorgelegten adjustierten Vergleich bei den schweren unerwünschten Ereignissen Nachteile für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu der mit Olaparib. Da würde mich sehr interessieren, wie Sie das einschätzen: Wie stellen sich die Nebenwirkungen von Niraparib gegenüber Olaparib aus Ihrer klinischen Erfahrung, aus Ihrer Sicht auf die Patientinnen dar? – Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich dazu gemeldet. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss sagen, dass es mir jetzt gerade eine Freude war, Herrn Konieczny zu hören – es ist selten so, dass ich das über einen pharmazeutischen Hersteller sagen würde –, weil es meinen klinischen Alltag eins zu eins abbildet. Ich bin sehr froh, dass in einer biologischen Therapieform nicht alle Körpergewichte über einen Kamm geschert werden und dass man hier jetzt anhand der Fachinformation eine gute Führung hat. Das hat ein Alleinstellungsmerkmal, und es ist jetzt sogar ein Problem, meinen jungen Kollegen mal beizubringen, dass sie sich hier darauf verlassen können und nicht in einer „One-fits-all“-Haltung mit einer über alle Körpergewichte und jede Thrombozytenzahl adaptierten Einstiegsdosis anfangen müssen. Das ist ein großer Nutzen.

Ich habe heute schon mal gesagt: Wir nehmen gerade parallel virtuell am amerikanischen Krebskongress teil. Da befassen sich ganze Diskussionen mit Maximum tolerated Doses und Patientenwunsch. Da kommt man dem jetzt so entgegen; dann wird indirekt aus einem reinen Laborwert ein Schaden oder ein fehlender Nutzen abgeleitet. Das finde ich absolut eigenartig, wenn man hier jetzt schon mal eine gute Führung hat, zumal man bei Thrombopenien die Thrombozyten zählen kann, während man Nebenwirkungen von anderen Substanzen, die wie Fatigue oder auch Übelkeit hochsubjektiv sind, nicht zählen kann. Dass daraus ein Schaden abzuleiten sei, will mir nicht in den Kopf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Wörmann oder Herr Grabowski, Ergänzung?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich möchte mich den Worten von Frau Professor Lüftner anschließen. Zum einen kann man im klinischen Alltag nicht sagen, dass sich zwischen dem einen und dem anderen PARP-Inhibitor wirklich einen Unterschied im Nebenwirkungsprofil bemerkbar macht. Zum anderen ist das Handling, das Management von Niraparib in der Fachinformation sehr gut beschrieben worden; das ist wirklich sehr hilfreich. Aber unabhängig von den Dosen, ob das 300 oder 200 mg sind, kann man tatsächlich jegliche Nebenwirkungen

mit einfachen Mitteln sehr, sehr schnell beheben, sodass die Patientinnen langfristig diese Therapie mit großer Sicherheit bekommen können. Es handelt sich eben um einen Klasseneffekt, sodass wir mit ähnlichen Mitteln bei allen vorhandenen PARP-Inhibitoren Nebenwirkungen sehr schnell beheben können.

In der Zusammenfassung: Bei Niraparib gibt es nichts, was heraussticht. Das Management und das Beheben der Nebenwirkungen sind sehr einfach; sie sind schnell behebbar, sodass von daher meiner Meinung nach auf gar keinen Fall ein höherer Schaden anzunehmen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe dem nicht viel hinzuzufügen. Ich glaube, das Wichtige ist das, was gerade gesagt worden ist: Das ist ein Klasseneffekt, den die PARP-Inhibitoren offensichtlich haben, mit dem wir umgehen müssen.

Vielleicht haben Sie es schon gehört: Es gibt jetzt möglicherweise schon eine Zulassungserweiterung von PARP-Inhibitoren in Richtung der adjuvanten Therapie. Das heißt, da gibt es eine kritische Lernkurve. Wir haben bewusst die chinesische Studie ziemlich ausführlich in unserer Stellungnahme aufgeführt, weil da die Rate schwerer Nebenwirkungen nicht mehr 74 Prozent, sondern 50 Prozent betrug. Sie hatten eine andere Einstiegsdosis, sodass das, was gerade eben vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben wurde, glaube ich, nicht einfach nur unsere subjektive Erfahrung ist, sondern auch in einer großen Studie nochmals bestätigt wurde: Wenn man mit diesem Dosismanagement anfängt, dann ist die Rate schwerer Nebenwirkungen deutlich reduziert. Das ist das, was Frau Lüftner und Herr Grabowski gerade auch beschrieben haben, was aber auch in einer guten klinischen Studie Phase III noch einmal publiziert wurde. Die Nebenwirkungen sind ernst zu nehmen – vor allem hämatologische Patienten müssen überwacht werden –, aber die Rate von Therapieabbrüchen ist nicht erhöht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Dann bitte ich um Wortmeldungen. – Niemand? – Herr Dr. Bartmann, bitte. – Herr Bartmann, Sie müssen Ihr Mikrofon anstellen.

Herr Dr. Bartmann: Noch eine Frage zu diesem Thema, weil in der Fachinformation ja definitiv angegeben ist, dass nicht die initiale Startdosierung auf 200 mg herabgesetzt werden soll, sondern das ist ja definitiv 300 mg, und in der Folge gibt es dann nebenwirkungsabhängig die Möglichkeit, die Dosis um 100 mg zu reduzieren. Kann davon ausgegangen werden, dass diese Fachinformation dann auch entsprechend angepasst wird, oder wie würden Sie das einschätzen? – Die Frage geht sowohl an den Hersteller als auch an die klinischen Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass in der Fachinformation am Anfang der Dosierung 300 mg stehen. Allerdings findet sich im gleichen Absatz auch im Fließtext der Hinweis, dass bei einem Körpergewicht < 58 kg auch eine geringere Startdosis in Erwägung gezogen werden kann, dass also diese individuelle Startdosis schon vom Zeitpunkt der Erstzulassung an – das ist nicht neu drin, das ist von Anfang an drin – ebenso berücksichtigt werden kann. Das gilt für die Zweitlinientherapie, die hier heute Gegenstand ist. Das stellt sich mittlerweile auch in der Erstlinienzulassung anders dar, wo ebenfalls explizit noch erwähnt ist, dass hier die flexible Startdosis gewählt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Konieczny. – Wenn Sie noch mal antworten, dann kriechen Sie bitte ein bisschen in das Mikrofon hinein oder so, weil ich Beschwerden bekomme, dass man Sie nur sehr schlecht hört. Ich habe spitze Ohren, ich habe also alles verstanden; aber es ist ein bisschen schwierig gewesen. – Dann Frau Groß, GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe dazu auch eine Frage, die an den Punkt geht, und zwar geht es um die Vergleichbarkeit der beiden Studien NOVA und NORA. Sie hatten ja gesagt, dass Sie die beiden Studien im Sinne der metaanalytischen Betrachtung für ausreichend vergleichbar halten. Besteht da nicht ein Widerspruch, weil bei der Anfangsdosis doch ein Unterschied da ist? Sehen Sie also nicht einen Widerspruch zwischen der Vergleichbarkeit und der unterschiedlichen Startdosis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit dem pU an. Anschließend würde ich auch die Kliniker nochmals zu Wort kommen lassen, weil sie bezüglich der Einstiegsdosis auch noch gefragt waren; das hatte ich übersehen. Aber ich glaube, die Antwort von Herrn Konieczny war erschöpfend, weil er sagt: Es steht heute schon im EPAR drin, dass bei ≤ 58 kg auch mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden kann. – Jetzt habe ich Frau Wacker. – Bitte schön, Frau Dr. Wacker.

Frau Dr. Wacker (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Frage. – Wir sehen bei der NORA-Studie, dass sie vom Design her sehr vergleichbar zur NOVA-Studie angelegt ist, eben mit dem von Ihnen angesprochenen Unterschied, dass die Startdosierung fast von Beginn an bereits patientenindividuell verabreicht worden ist. Insofern sind aus unserer Sicht die Studien sehr vergleichbar. Die Ergebnisse in der NORA-Studie spiegeln die in Deutschland bekannte Versorgungsrealität aus unserer Sicht wider. Somit sollte die Studie auch für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wie sehen die Kliniker das? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da würde ich nur zustimmen, denn vom Grundsatz her ist es so: Entweder fange ich vielleicht niedriger an, oder ich bin höher angefangen und sehe dann die Nebenwirkungen; sie kommen ja, wie gerade geschildert, sehr, sehr schnell. Das heißt, die Zeit, während der, bedingt durch eine unterschiedliche Anfangsdosierung, ein Unterschied in der Dosierung besteht, ist notgedrungen sehr kurz. Ich würde mal einfach aus der hohlen Hand sagen: Das sind zwei Wochen, allenfalls. Das dürfte keinen Einfluss auf irgendeinen Endpunkt wie irgendeine Zeit bis zur Progression oder eine Remission oder sogar eine Quality of Life haben, da es sich im Wesentlichen um Laborparameter handelt. Es ist hier ein Unterschied im Design, aber faktisch kommt am Ende bei einer vernünftigen ärztlichen Führung dabei das Gleiche heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt hatte sich Herr Konieczny noch mal gemeldet – bitte näher ans Mikrofon gehen! –, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Immer noch nicht wesentlich besser. – Dann müssen Sie ein bisschen lauter brüllen.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich brülle mittlerweile so laut, wie ich kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da ist aber Steigerungspotenzial drin.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Da werde ich auch noch rot; das ist mir dann unangenehm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schalten Sie das Bild ab.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Okay. – Ich wollte die gleichen Inhalte, wie sie Frau Lüftner gerade schon so schön ausgeführt hat, darstellen. Von daher hat es sich erledigt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Dann haben wir Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich würde auch gern noch auf das antworten, was Frau Lüftner gerade gesagt hat. Es kann durchaus Auswirkungen auf Endpunkte haben, besonders für Nebenwirkungsendpunkte, wenn die erhöhte Startdosis dazu führt, dass mehr Patienten unerwünschte Ereignisse bekommen, weil das natürlich dazu führt, dass man mehr Ereignisse hat, unabhängig davon, ob sie früher oder später auftreten. . Wenn es bei einem später auftritt als bei einem anderen, ist es nicht so. Aber wenn tatsächlich mehr Patienten Ereignisse haben, kann das durchaus Auswirkungen auf den indirekten Vergleich haben. Das spielt hier allerdings keine Rolle, weil wir für die NORA-Studie gar keine zeitadjustierten Daten haben, sondern nur rohe Raten. Deswegen kann man das hier vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Dr. Welte dazu.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich wollte nur kurz ausführen, dass aus unserer Sicht die NORA-Studie hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse eigentlich die für den deutschen Versorgungskontext wichtigere Studie ist, so komisch das klingen mag, obwohl sie in China stattgefunden hat. Warum? Weil eben bei der NORA-Studie genau so therapiert wurde, wie es in Deutschland im Augenblick im Versorgungskontext der Fall ist. Man arbeitet hier eben mit dieser individualisierten Startdosis, während die NOVA-Studie eben ganz fest an den 300 mg festgehalten hat. Wozu hat das geführt? Bei der NOVA sehe ich eben viel mehr Thrombozytopenien, und zwar um einen Faktor von ungefähr 2,5 mehr Thrombozytopenien als das, was ich im Versorgungsalltag sehe in der NORA.

Es gibt eine Studie, die das untersucht hat: Was bedeutet die individualisierte Startdosis versus den klassischen 300 mg? Das ist die sogenannte PRIMA-Studie. Die betraf zwar die Erstlinienerhaltungstherapie, aber war ansonsten im gleichen Indikationsgebiet, also auch im Ovarialkarzinom. Dort hat man eben genau gesehen, dass die mengenbezogenen Nebenwirkungen massiv absinken, wenn man die individualisierte Startdosis nutzt, also für die meisten Frauen mit 200 mg startet. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Herr Hennig vom pU, dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich wollte noch einmal kurz auf den Punkt eingehen, den Herr Vervölgyi adressiert hat, dass keine zeitadjustierten Daten von NORA vorliegen. Das ist natürlich richtig. Wir konnten nur diejenigen Daten heranziehen, die wir auch in der

Publikation gefunden haben. Wenn man sich einfach die verfügbaren Zahlen anschaut, dann sieht man bei dem reinen nicht zeitadjustierten Anteil der Patienten mit schweren UEs, dass diese Rate bei der NORA bei 50 Prozent lag – 50,8 Prozent, um genau zu sein – im Vergleich zu 76,3 Prozent der NOVA, was noch einmal das unterstreicht, was auch Herr Dr. Welte gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hennig. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte auch noch einmal zur NORA-Studie nachfragen. Sie haben eben dazu ausgeführt, dass das, obwohl in China durchgeführt – wie da der Standard in der Versorgung ist, weiß ich nicht, keine Ahnung –, aufgrund der entsprechenden Dosisanpassung näher an dem jetzigen, aktuellen deutschen Versorgungskontext dran wäre. Jetzt ist meine Frage – Sie haben jetzt auf die Studie verwiesen –: Würden Sie diese Studie vor dem Hintergrund, dass wir hier eine andere und nicht die Standardoperationalisierung haben, die wir üblicherweise bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten verwenden, dass wir hier keine Hazard Ratios für die unerwünschten Ereignisse haben, in diesem indirekten Vergleich mit einschließen wollen, und wenn ja, dann wie hinsichtlich des methodischen Herangehens? Das ist mir noch nicht so ganz klar geworden. Oder geht es mehr in die Richtung, dass Sie sagen, das ist etwas Ergänzendes, was sozusagen zeigt, wie sich die aktuell hier angewendete Dosierung bezüglich insbesondere der Laborparameter auswirkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Frage nach der Art des indirekten Vergleiches. Wie gesagt, man kann natürlich nur das heranziehen, was auch tatsächlich verfügbar ist. Das sind in diesem Fall die Raten der Patientinnen mit einem schweren unerwünschten Ereignis. Diese Raten würde man dann in den indirekten Vergleich aufnehmen, solange keine Hazard Ratios verfügbar sind. Ich betone noch mal: Weil es sich nicht um eine GSK-Studie handelte, konnten wir auch nur die Daten verwenden, die wir öffentlich zugänglich gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Müller: Ja. So ganz verstanden habe ich es noch nicht, wie es dann methodisch funktionieren soll. Wie man praktisch beim indirekten Vergleich drei Studien mit Hazard Ratios und eine mit relativem Risiko einschließt, hat sich mir jetzt noch nicht so ganz erschlossen. Oder würden Sie dann einen neuen Vergleich vorlegen, der nur die relativen Risiken einbezieht? Wäre das also das Vorgehen für die Adjustierung für unterschiedliche Beobachtungszeiten? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hennig hat sich noch mal gemeldet.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Entschuldigen Sie, dass ich da vielleicht nicht präzise genug geantwortet habe. Aber in der Tat, Sie haben die Antwort schon vorweggenommen: Der einzig mögliche Vergleich, um wirklich Gleiches mit Gleichem zu vergleichen, wäre, jeweils die relativen Risiken aus den jeweiligen Studien heranzuziehen. – Ich hoffe, dass das Ihre Frage jetzt präziser beantwortet.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann ist die Frage beantwortet. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Um auf das zu antworten, was Herr Hennig gerade gesagt hat: Wenn man das allerdings machen würde, dann müsste man natürlich alle Probleme, die damit aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten einhergehen, in Kauf nehmen, was in der Situation der sehr deutlichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten sicherlich schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Okay, danke schön. – Das nehmen wir dann noch als Kommentar von Herrn Vervölgyi. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller noch mal und dann Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine Frage zur Safety. Ich beziehe mich jetzt auf den vom IQWiG ausgewerteten indirekten Vergleich eben nur der NORA-Studie und der beiden Olaparib-Studien, wobei die Studie 19 ohnehin Probleme wegen Verzerrung hatte.

Ich würde gerne Folgendes wissen: Das IQWiG hat jetzt für den indirekten Vergleich nur einen Safety-Parameter herangezogen, nämlich die schweren UEs, und hat die beiden anderen nicht herangezogen, und zwar, wenn ich das richtig verstanden habe, aufgrund der informativen Zensierung, von Problemen wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauer in den zugrundeliegenden Studien und unter Einbeziehung der Größe des Effektes. Also, der Effekt bei den schweren UEs, was bei Laborparametern ja auch plausibel ist, war groß, und deshalb wurde das trotz der Unsicherheiten, die das IQWiG da sieht, herangezogen. Können Sie vielleicht noch mal ein bisschen was zu SUEs und Therapieabbrüchen wegen UEs aus Ihrer Sicht sagen, vielleicht auch aus Sicht der Kliniker?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? – Niemand? – Doch, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich hatte das als Frage in Richtung IQWiG aufgefasst; deswegen hatte ich mich nicht schneller gemeldet.

Zu den unerwünschten Ereignissen muss man sagen, dass bei kumulativer Betrachtung die Rate der Events für eine onkologische Studie absolut vergleichbar ist oder im Großen und Ganzen im Rahmen dessen liegt, was wir auch bei anderen onkologischen Therapien sehen, vor allen Dingen, wenn man sich die Rate der Therapieabbrüche anschaut. Ich denke, das ist ein wichtiger Indikator, den man auch immer nehmen kann: Führen die unerwünschten Ereignisse, egal ob schwer oder nicht schwer – das kann zum Beispiel auch ein nicht schweres Ereignis sein, das dauerhaft auftritt –, zu Therapieabbrüchen? Da muss man sagen, dass die Abbruchrate sehr gut vergleichbar ist mit Raten in anderen onkologischen Studien. Diese liegt um circa 14 Prozent auch wieder in der NOVA-Studie, das heißt, also auch hier mit einem Herangehen, was mit einer festen Startdosierung durchgeführt wurde, sodass man sagen muss: Insgesamt sehen wir hier ein wirklich sehr positives Nebenwirkungsprofil der Substanz, egal aus welchem Blickwinkel man es betrachtet. Ich glaube, von daher kann man dazu mehr jetzt nicht feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller hatte das ja auch an die Kliniker adressiert. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss jetzt schon, glaube ich, ein bisschen deutlicher werden. Ich glaube, es gibt keine für die onkologische Therapie akzeptable Nebenwirkungsrate. Ganz grundsätzlich würden wir uns wünschen, dass wir auch bei den neuen Therapien möglichst wenig Nebenwirkungen hätten.

Wir diskutieren ja auch, dass wir bei den gezielten Therapien durchaus Nebenwirkungsrate haben, zum Beispiel bei den Kinaseinhibitoren, bei denen die Nebenwirkungsrate bei 70, 80 Prozent schwerer Nebenwirkungen liegt, in den Kombinationen vor allem. Wir diskutieren auch bei diesen Therapien sehr intensiv, was die Langzeittoxizität angeht, zum Beispiel Themen wie Polyneuropathie und Kardiomyopathie oder führen bei einigen inzwischen auch Diskussionen über Fertilität. Insofern will ich das überhaupt nicht schönreden. Ich kann es jetzt auf der positiven Seite sehen: Als wir über die NTRK-Inhibitoren geredet haben, bei denen die Rate schwerer Nebenwirkungen unter 10 Prozent lag, haben wir das auch mit größter Freude aufgenommen. Ich will nur deutlich darauf hinweisen: Es gibt grundsätzlich keine akzeptable hohe Nebenwirkungsrate, auch nicht bei diesen Präparaten.

Bei den PARP-Inhibitoren ist der Punkt, glaube ich, speziell in dieser Indikation, dass hier selbstverständlich die Frauen die entscheidende Rolle spielen. Das heißt, die Frage ist: Was ist aushaltbar? Da kann man auf der positiven Seite für uns sehen, dass die TWiST-Analyse sehr positiv war. Das ist also die zusätzliche Analyse zur Lebensqualität, die vorgelegt wurde. Sie zeigte insgesamt ein positives Nutzenverhältnis, von den Frauen selbst bewertet. Aber natürlich gibt es eben Frauen – die Rate haben Sie genannt –, die es nicht für erträglich halten. Entweder ist es subjektiv nicht erträglich, was zum Beispiel bei Fatigue bei den PARP-Inhibitoren durchaus relevant ist, oder es sind in Covid-Zeiten Ängste dabei, wenn es zum Beispiel eine Neutropenie gibt, die nicht besonders gut beherrscht ist.

Tut mir leid für die lange Vorlesung. Aber ganz grundsätzlich müssen wir das gerade bei den PARP-Inhibitoren sehr sorgfältig beobachten. Gerade am Anfang ist ein engmaschiges Monitoring erforderlich. Wir haben trotzdem hier ein Hazard Ratio von ungefähr 0,3, phantastische Ergebnisse. Aber schönreden möchte ich die Nebenwirkungen bitte nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt noch mal dazu Herr Hennig. – Frau Müller, auch dazu, weil das Ihre Frage war, oder anderes Thema, weil Frau Groß sich auch gemeldet hatte?

Frau Dr. Müller: Es knüpft daran an, aber es betrifft nicht direkt das gleiche Thema. Dann kann Frau Groß vorher fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann würde ich jetzt noch mal Herrn Hennig das Wort geben; dann wäre Frau Groß dran und dann Frau Müller. – Bitte schön, Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Ich wollte noch mal an dem vorigen Punkt von Ihnen anknüpfen, Frau Müller, weil wir doch gerade über die Möglichkeit gesprochen haben, einen indirekten Vergleich mit allen vier Studien durchzuführen. Ich wollte der Vollständigkeit halber auch noch darauf hinweisen, dass wir diesen indirekten Vergleich auch im Dossier dargestellt haben. Also, wir haben ihn schon durchgeführt, und er liefert auch, wie zu erwarten, bessere Ergebnisse als die Hazard-Ratio-Analyse, weil hier der Effekt von NORA zum Tragen kommt. Wir sehen dort ganz konkret ein relatives Risiko, das man berechnen kann, von 1,51. Nur der Vollständigkeit halber, nicht dass die Frage im Raum stehen bleibt: Wo sind denn die Analysen? – Wir haben sie durchgeführt und im Dossier dargestellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hennig. – Jetzt habe ich Frau Groß und dann Frau Müller. – Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage an den pU. Es geht um die fehlenden Patientinnen zum Überlebensstatus. Da gab es die Limitation, dass Patientinnen, die aufgrund Progresses zur Festlegung der Folgetherapie entblindet wurden, nur dann entblindet wurden, wenn anschließend ein Studienausschluss erfolgt ist. Sie haben selbst geschrieben, dass das ein ungewöhnliches Vorgehen ist. Können Sie etwas dazu sagen, wie es dazu gekommen ist? Denn das limitiert ja jetzt die Aussagekraft des Datenschnittes ganz erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer möchte dazu? – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich war gerade nicht so schnell mit der Tastatur, deswegen etwas Verzögerung. – Natürlich haben wir diese Limitation sehr ernst genommen und haben auch die entsprechenden Analysen für die Overall-Survival-Daten unter Berücksichtigung unterschiedlichster Szenarien vorgenommen. Das heißt, wir haben einmal so getan, als wenn wir überhaupt keine Daten hätten, wir haben auch die fehlenden Daten imputiert, wir haben mit Adjustierungsmethoden gearbeitet. Ich will damit sagen: Wir haben mit dieser Limitation der Studie bestmöglich umzugehen versucht, was die analytische Seite angeht. Wir kommen letztendlich bei all diesen Analysen immer wieder zu dem gleichen Ergebnis. Wenn man es jetzt rein gegenüber der NOVA-Analyse betrachtet, also gegen beobachtendes Abwarten, dann sehen wir einfach konsistente Ergebnisse, sodass für uns die Lehre aus reiner Datensicht war, dass es konsistent ist, ganz egal, wie man es betrachtet. Wir sehen ähnliche Effekte beim Overall Survival.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hennig. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Groß: Vielen Dank. Es ist noch mal eine weitere Erläuterung, wie Sie mit den fehlenden Daten umgegangen sind. Es ist natürlich die Frage, wie es dazu gekommen ist oder warum diese Limitation überhaupt zustande gekommen ist. Darauf haben Sie wahrscheinlich auch keine Antwort. Das ist so ein bisschen unerklärlich, weil Sie ja sagen, es ist ein unübliches Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny und dann Herr Welte.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Wir haben leider während der Studiendurchführung der Phase-III-Studie die Situation gehabt, dass ein anderer PARP-Inhibitor in diesem Zeitraum, vor allen Dingen in diesem Nachbeobachtungszeitraum, zugelassen war. Die Studie ist ja global durchgeführt worden. Wir hatten auch anteilig Patientinnen in den USA in der Studie enthalten. Durch diese erste Zulassung von einem anderen PARP-Inhibitor in den USA hat sich hier ein Zeitfenster ergeben, dass es die Möglichkeit gab, einen PARP-Inhibitor regulär in der Therapie einzusetzen, und die Patientinnen haben hier eben sehr häufig die Präferenz gehabt, die Studie zu verlassen, um von dieser Therapieoption zu profitieren. Das heißt, hier hat sich leider im Ablauf – Zulassung anderer Produkte und Studiendurchführung bzw. Nachbeobachtungsphase – eine Überschneidung ergeben, die leider auch aus ethischen Gründen dann eben so adressiert werden musste, dass hier die Entblindung stattgefunden

hat. Das ist nicht ideal, vollkommen richtig, aber ließ sich zu dem Zeitpunkt leider nicht anders lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Es ist alles gesagt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, okay?

Frau Groß: Dann vielen Dank, ja.

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

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Der pU, der pharmazeutische Unternehmer, hat hier, obwohl er auch einen Vergleich gegen Watch and Wait hätte vorlegen können, wozu ja auch Studien vorhanden waren, den direkten Vergleich gegen den anderen PARP-Inhibitor gewählt, was wir eigentlich sehr gut finden, weil uns das natürlich interessiert. Jetzt ist meine Frage: Wir haben ja gewisse Limitationen des indirekten Vergleiches und Probleme diskutiert, auch vor dem Hintergrund, dass eine der beiden Niraparib-Studien eben nicht vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Wie sehen Sie als Kliniker diese beiden Optionen? Sind die vergleichbar? Wie sehen Sie das bezüglich der Nebenwirkungen? Gibt es Unterschiede im Profil? Gibt es gewisse Kriterien, anhand derer Sie sich vielleicht eher für das eine oder das andere entscheiden würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Grabowski sagte vorhin so ganz charmant: Große Unterschiede gibt es da nicht. – Das kann man erst mal so feststellen. Sie sind wirklich nicht sehr unterschiedlich. Die Substanzen haben tendenziell Nuancen – Einmal-, Zweimalgabe –, und sicherlich liegt es in Bezug auf das Management und das Nebenwirkungsprofil innerhalb eines Klasseneffekts. Bei Niraparib ist es mehr die Thrombopenie; nach meiner Erfahrung ist es bei Olaparib mehr das Fatigue-Syndrom. Das heißt, das muss man mit dem Patienten besprechen und da gegebenenfalls adaptieren. Zu sagen, dass hier gigantische Unterschiede bestehen, das wäre einfach gelogen; das stimmt nicht. Nichtsdestotrotz kann man, gerade weil Unterschiede bestehen, es besser auf die Patientin anpassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Rahmen von Leitlinien und auch in der Kommunikation, die wir zunehmend mit dem G-BA über zVTs für zukünftige Studien haben, gehen wir inzwischen von Substanzklassenempfehlungen aus. Das heißt, wir empfehlen die Substanzklasse und keine einzelne Substanz. Ich glaube, wenn man es vergleichen wollte, dann würde es nur gehen, wenn jemand die Einzeldaten aller Studien vergleichen würde. Alles andere ist methodisch wirklich schwierig; das kann Herr Vervölgyi auch noch besser kommentieren. Das ist relativ schwierig und für uns eigentlich nicht gut belastbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grabowski, Sie sehen das ebenso?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ja, ich sehe das ebenso. Wir sprechen über den Klasseneffekt, und tatsächlich können wir in der Klinik aufgrund der kleinen Nuancen vielleicht die Therapie an die eine oder andere Patientin besser anpassen. Aber grundsätzlich kann man über keine wesentlichen Unterschiede, die im Laufe der Studien beobachtet wurden, sprechen. Der erwähnte aufwendige Vergleich der unterschiedlichen Daten, die zu diesem Zweck aufgestellt werden soll, wäre nicht wirklich notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann warte ich auf weitere Fragen bzw. Anmerkungen. – Es gibt keine mehr. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht noch mal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. – Wer macht das, Herr Welte? – Bitte schön, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. Ich hoffe, dass gerade unter dem Eindruck der tiefgehenden und auch kritischen Fragen unsere Sichtweise plausibel wurde, nämlich dass sich die Datengrundlage in Bezug auf Niraparib insgesamt gegenüber der Situation vor einem Jahr deutlich verbessert hat, als die letzte Bewertung hier anstand. Wir haben ein ähnliches Gesamtüberleben unter Niraparib und Olaparib, und wir sehen, dass sich durch die inzwischen übliche individuelle Startdosis das Sicherheitsprofil von Niraparib wesentlich verbessert hat.

Ich denke, in der Diskussion wurde klar dargelegt, was die Vorteile der patientinnenindividuellen Startdosis sind. Wir haben gehört, dass es sich um eine sehr gut führbare Therapie handelt und dass die Thrombozytenzahl doch eher ein Laborparameter ist, der nicht unbedingt mit Fatigue zu vergleichen ist und in den gleichen Topf geworfen werden sollte. Klar, wir alle wollen keine Nebenwirkungen, aber wir haben eben Substanzklassennebenwirkungen. Wir arbeiten daran, sie besser in den Griff zu bekommen, und ich denke, dafür ist diese sehr individuelle und gut führbare Substanz, wie es Niraparib darstellt, ein großer Schritt in die richtige Richtung. – Damit bedanke ich mich und schließe hiermit meine Ausführungen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort, herzlichen Dank an die Vertreter des pU und an die klinischen Experten. Insbesondere Herr Wörmann und Frau Lüftner waren schon den ganzen Vormittag bei uns. Sie werden uns jetzt verlassen, es sei denn, Sie haben fachfremdes Interesse an der Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen oder an HIV-Behandlungen bei Kindern von vier Wochen bis unter sechs Jahre. – Ich sehe, nein. Herzlichen Dank dafür, dass Sie bei uns waren.

Wir können diese Anhörung schließen und werden das, was hier besprochen worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Wir machen dann im Unterausschuss weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:44 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-179 Niraparib

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

Niraparib

[Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Rezidivs eines Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose]

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 Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Niraparib: Beschlüsse vom 02.04.2020
- Olaparib: Beschluss vom 06.12.2018
- Rucaparib: Beschluss vom 15.08.2019

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib L01XX54 Zejula®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. [...] <u>Behandlung des platinsensitiven Rezidivs:</u> Avastin wird entweder in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über 6 und bis zu 10 Behandlungszyklen oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 und bis zu 8 Behandlungszyklen und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung angewendet.
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als - First-Line Therapie - Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war [...]
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms - [...]
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01	- rezidivierendes Ovarialkarzinom - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Adrimedac	
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo®	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
Epirubicin L01DB03 Onkovis®	<p>Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Etoposid L01CB01 Vepesid®	<p>VEPESID K ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.</p>
Gemcitabin L01BC05 generisch	<p>Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.</p>
Melphalan 01AA03 Melphalan- ratiopharm®	<p>Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. Melphalan-ratiopharm® kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.</p>
Niraparib L01XX54 Zejula®	<p>Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.</p>
Olaparib L01XX46 Lynparza®	<p>Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). - [...]
Paclitaxel	<p>Ovarialkarzinom:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>L01CD01 Paclitaxel HAEMATO</p>	<p>Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert. Zur Second-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml indiziert für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.</p>
<p>Rucaparib L01XX55 Rubraca®</p>	<p>Rubraca® ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).</p>
<p>Topotecan L01XX17 Topotecan medac</p>	<p>Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär oder Folgetherapie. - [...]
<p>Trabectedin L01CX01 Yondelis</p>	<p>Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird angewendet bei Patientinnen zur Behandlung eines platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidivs.</p>
<p>Treosulfan L01AB02 Ovastat®</p>	<p>Ovastat 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.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-179 (Niraparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
2.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
2.2 Cochrane Reviews	7
2.3 Systematische Reviews.....	7
2.4 Leitlinien.....	34
3 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	47
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AOC	Advanced ovarian cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologous recombination deficiency
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC	Ovarian cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PARP	Poly(ADP-ribose) polymerase
PC	Paclitaxel+carboplatin
PFS	Progression free survival
ROC	Recurrent ovarian cancer
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1599 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 20 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

Ergebnisse

2.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie))

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2017)

Zejala wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Olaparib oder beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Rucaparib

Anwendungsgebiet

Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Olaparib oder Beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 - Olaparib

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 08. Mai 2018):

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, die auf eine Platin- basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

Hinweis:

Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar: Filmtabletten und Hartkapseln. Die Feststellungen dieses Beschlusses gelten für beide Darreichungsformen.

Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

2.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

2.3 Systematische Reviews

Ruscito I et al., 2020 [12].

Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials

Fragestellung

Aim of the present meta-analysis is to analyze and pool current available results obtained with PARPi, administered alone or in combination with chemo- and/or target-therapies, in terms of efficacy and safety, for the treatment of both recurrent and primary advanced ovarian cancer patients, in order to define the exact benefit added by this class of drugs, establish the subgroup of patients, who could most benefit from their use and possibly reinforce current evidence supporting the extension of PARPi license in both primary and recurrent disease setting.

Methodik

Population:

- primary or recurrent ovarian cancer

Intervention:

- PARPi compound alone or in combination with chemotherapy and/or target therapies

Komparator:

- placebo/chemotherapy alone/target therapy alone

Endpunkte:

- PFS, toxicity (nausea, vomiting, fatigue, diarrhoe, abdominal pain, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypertension)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Scopus, December 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies (reporting results from 12 trials) (N=5171)

Charakteristika der Population:

- All eligible studies reported the prognostic effect of a PARPi treatment alone or in association with chemotherapy or target therapy vs control in terms of PFS [5–8,16–18,21–26]. Results were grouped for disease setting (platinum- sensitive recurrent vs primary ovarian cancer).

Qualität der Studien:

#	SELECTION- BIAS [⊠]	PERFORMANCE- BIAS [⊠]	DETECTION- BIAS [⊠]	ATTRITION- BIAS [⊠]	REPORTING- BIAS [⊠]	OTHER- BIAS [⊠]
LEDERMANN-2012 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
LIU-2014 [⊠]	+ [⊠]	- [⊠]	- [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
OZA-2015 [⊠]	+ [⊠]	- [⊠]	- [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
KUMMAR-2015 [⊠]	+ [⊠]	- [⊠]	- [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
MIRZA-2016 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
PUJADE-LAURAINÉ-2017 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
COLEMAN-2017 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
MOORE-2018 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
MIRZA-2019 [⊠]	+ [⊠]	- [⊠]	- [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
GONZALÉZ-MARTÍN-2019 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
RAY-COQUARD-2019 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]
COLEMAN-2019 [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]	+ [⊠]

Studienergebnisse:

PARPi as maintenance therapy in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer

- PARP-inhibitors vs placebo
 - 4 studies: 1677 platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients were included
 - Pooled HR on global population (independently from BRCA and/or HRD status) showed that PARPi treatment, compared to Placebo, significantly improves patients' PFS (HR 0.37; 95% CI: 0.32–0.42; P < 0.00001, fixed effects model)
 - Pooled HR was also stratified basing on germline/somatic BRCA mutational status ad/or HRD status. Considering only the population with known positive germline and/or somatic BRCA mutation, the effect of PARPi on patients' prognosis was even greater (HR 0.29; 95% CI: 0.23–0.37; P < 0.00001, fixed effects model Fig. 2b), as well as in patients with HRD positive tumors (HR 0.34; 95% CI: 0.27–0.43; P < 0.00001, fixed effects model Fig. 2c).
 - Less marked, although still greatly significant, the effect of PARPi treatment on BRCA wild-type patients' PFS (HR 0.45; 95% CI: 0.35–0.57; P < 0.00001, fixed effects model Fig. 2d).
- Combination PARPi and cytotoxic chemotherapy
 - 237 patients, enrolled in two different randomized controlled trials [16,22] were included into this analysis. 118 patients received a PARPi plus chemotherapy until disease progression or unacceptable toxicity, whereas 119 women were treated with chemotherapy alone.
 - Pooled HR on global population showed that adding PARPi to standard chemotherapy treatment significantly improves patients' PFS independently from their BRCA and/or HRD status (HR 0.50; 95% CI: 0.33–0.74; P = 0.0007, fixed effects model Fig. 3a).
- Combination PARPi and anti-angiogenesis

- 187 patients, who participated in two separated randomized controlled trials [21,26] were included into this analysis. 92 patients received a PARPi (Olaparib or Niraparib) plus target therapy (Bevacizumab or Cediranib) until disease progression or unacceptable toxicity and 95 patients received PARPi alone.
- Pooled HR on global population showed that the addition of Bevacizumab or Cediranib to PARPi treatment resulted in a significant improvement of patients' PFS independently from their BRCA and/or HRD status (HR 0.38; 95% CI: 0.26–0.55; $P < 0.00001$, fixed effects model)

Adverse events

- Parp-inhibitors vs placebo
 - among all gastrointestinal, hematological and fatigue symptoms, only anemia accounted for severe occurrence in patients with recurrent or primary ovarian cancer treated with PARPi rather than placebo (OR 10.51; 95% CI: 5.27–20.96; $P < 0.00001$, fixed effects model).
- Parp-inhibitors + chemotherapy vs chemotherapy
 - Pooled data showed that severe anemia (OR 1.55; 95% CI: 1.17–2.05; $P < 0.002$, random effects model and fatigue (OR 1.80; 95% CI: 1.00–3.25; $P = 0.05$, random effects model Fig. 9c) were more frequently observed in patients administered with PARPi and chemotherapy compared to women subjected to chemotherapy alone.
 - Nausea (OR 1.96; 95% CI: 1.00–3.84; $P = 0.05$, fixed effects model)
- Parp-inhibitors + target-therapy vs Parp-inhibitors alone
 - Severe hypertension occurrence could be observed more frequently in recurrent OC patients subjected to PARPi combined with Bevacizumab or Cediranib compared with PARPi alone (OR 11.03; 95% CI: 1.42–85.92; $P = 0.02$, fixed effects model).

[16] Kummar S, Oza AM, Fleming GF, et al. Randomized trial of oral cyclophosphamide and veliparib in high-grade serous ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers, or BRCA-mutant ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:1574–82.

[17] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–92.

[18] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.

[21] Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1207–14.

[22] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:87–97.

[23] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.

[24] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949–61.

[25] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84.

[26] Mirza MR, Åvall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGOAVANOVA2/ ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Onco* 2019;20:1409–19.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis shows that PARPi are a valid option for the treatment of both primary and relapsed ovarian cancer patients, with a relative low incidence of severe side effects. In addition, these results could help in defining more appropriate control arms in future randomized clinical trials involving PARPi.

Kommentare zum Review

Einschluss von Studien mit zum Teil nicht zugelassenen AM

Ruiz-Schutz VC et al., 2019 [11].

Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we sought to investigate the incidence and risk of treatment related fatigue and anemia in an up-to-date meta-analysis of randomized clinical trials using olaparib.

Methodik

Population:

- Advanced cancer

Intervention:

- olaparib

Komparator:

- placebo, chemotherapy, abiraterone or other therapies, OS, PFS

Endpunkte:

- all-grade and high-grade fatigue and anemia adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed/Medline, Embase and Cochrane Library through January 2000 to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (4 RCTs: ovarian cancer, 2 RCTs: gastric cancer, 1 RCT mCRPC, 1 RCT NSCLC)

Charakteristika der Population:

In two trials, both in ovarian cancer, randomization was between placebo/control and olaparib (Ledermann et al., 2014; Pujade- Lauraine et al., 2017) or chemotherapy/control and olaparib. (Robson et al., 2017; Kaye et al., 2012) In three studies, olaparib was combined to cytotoxic chemotherapy, (Bang et al., 2015, 2017; Oza et al., 2015)

Qualität der Studien:

- Using the Cochrane Collaboration tool for risk of bias classification, we found the quality of the included studies to be generally good and fair.

Studienergebnisse:

OS and PFS

Table 1
Baseline characteristics of the included trials in final analysis.

Author, year	Phase	Histology	Patients enrolled	Treatment arms	Median age, years (range)	Median treatment duration, months (range)	Median OS, months (95% CI)	Median PFS, months (95% CI)	Patients for analysis	Jadad score
(L010)				Capecitabine 2500 mg QD + Olaparib 200 mg BID	63 (37-83)	NR	23.3 (10.2-40.4)	12.0 (5.1-14.7)	91	
Kaye et al. (2012)	2	Ovarian cancer (BRCA1/2 positive)	97	PLD 50 mg/m ² q4w Olaparib 200 mg QD Olaparib 400 mg QD	53 (43-81) 58.5 (45-77) 53.5 (35-76)	NR NR NR	NR NR NR	7.1 (3.7-10.7) 6.5 (5.5-10.1) 8.8 (5.4-9.2)	32 32 32	3
Lederman et al. (2014)	2	Ovarian cancer	326	Placebo Olaparib 400 mg BID	59 (33-84) 58 (21-89)	4.7 (1.1-13.8) 6.9 (0.1-15.6)	27.8 (24.4-34.0) 29.8 (27.1-35.7)	4.8 (4.0-5.5) 8.4 (7.4-11.5)	128 136	5
Oza et al. (2015)	2	Ovarian cancer	173	Carboplatin + Paclitaxel ^a Carboplatin + Paclitaxel + Olaparib ^b	62 (31-79) 59 (27-78)	7.5 (IQR 4.3-9.8) 9.8 (IQR 7.1-13.9)	37.6 (27.8-44.6) 33.8 (26.9-38.5)	9.6 (9.1-9.7) 12.2 (9.7-15.0)	75 81	3
Pujade-Lauraine et al. (2017)	3	Ovarian cancer	295	Placebo Olaparib 300 mg BID	56 (IQR 49-63) 56 (IQR 51-63)	5.6 (NR-NR) 19.4 (NR-NR)	Not reached Not reached	5.5 (5.2-5.8) 19.1 (16.3-25.7)	99 195	5
Robson et al. (2017)	3	Breast cancer	302	Standard chemotherapy ^c Olaparib 300 mg BID	45 (24-68) 44 (22-76)	3.4 (0.7-23.0) 8.2 (0.5-28.7)	19.6 (NR-NR) 19.3 (NR-NR)	3.8 (NR-NR) 7.8 (NR-NR)	91 205	3

mCRPC: Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer. PLD: Pegylated liposomal doxorubicin. NR: Not reported. OS: Overall Survival. PFS: Progression Free Survival, QD: once daily, IQR: interquartile range.

^a Paclitaxel 80 mg/m² i.v. day 1, 8 and 15, every 28 day-cycle.

^b Carboplatin AUC6 + Paclitaxel 175 mg/m², q3w.

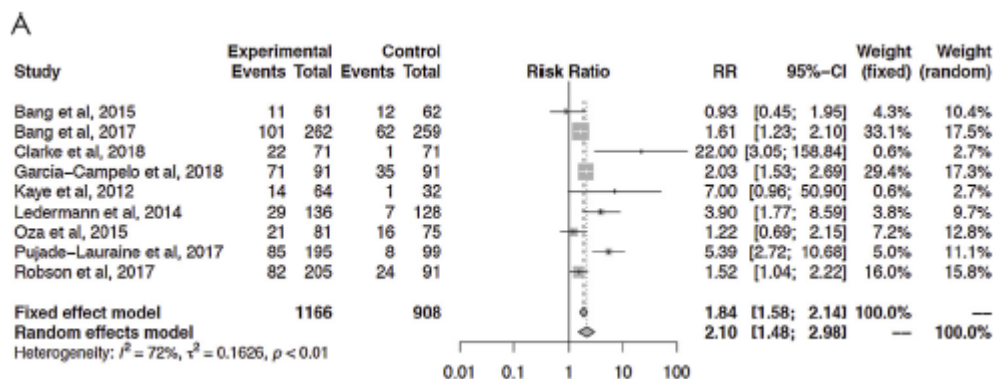
^c Carboplatin AUC4 + Paclitaxel 175 mg/m², q3w. In the combination phase, Olaparib was administered with 200 mg BID on days 1-10, every 3 weeks. In the maintenance phase, Olaparib was administered with 400 mg BID, continuously.

^d Included physicians choice of Capecitabine 2500 mg/m² day 1-14, q3s; or, Eribulin 1.4 mg/m² day 1 and 8, q3w; or, Vinorelbine 30 mg/m² day 1 and 8, q3w.

Adverse events

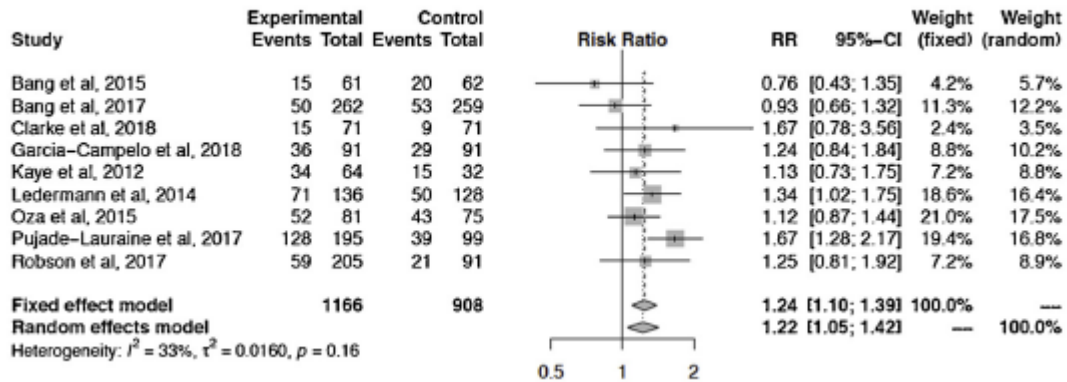
- The RR of all-grade and high fatigue was 1.24 (95% CI, 1.10–1.39) and 1.71 (95% CI, 1.06–2.77), respectively.
- The RR of all-grade and high-grade anemia was 2.10 (95% CI, 1.48–2.98) and 3.15 (95% CI, 1.73–5.71), respectively.

All grade anemia



All-grade fatigue

A



→ Poolen von Studien mit unterschiedlichen Indikationen (Ovarialkarzinom und Nicht-Ovarialkarzinom)

Kaye, S.B., Lubinski, J., Matulonis, U., et al., 2012. 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

Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., et al., 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 15, 852–861

Oza, A.M., Cibula, D., Benzaquen, A.O., et al., 2015. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 16, 87–97.

Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J.A., Selle, F., et al., 2017. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 18, 1274–1284.

Anmerkung/Fazit der Autoren

this meta-analysis shows that olaparib is associated with a significant increase in the risk of all-grade and high-grade fatigue and anemia adverse events. Nevertheless, it is important to remember that despite the current findings, olaparib showed a significant increase in patients' outcomes in several clinical trials and should continue to be offered to these patients. However, as this class of drugs gains greater clinical use, practitioners must be aware of the risks associated with their use in order to provide rigorous monitoring and continue to improve patient outcomes.

Tomao F et al., 2019 [16].

Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is to investigate the effectiveness of PARPis as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (ROC) by paying particular attention to the population's BRCA status of mutation and stratifying results into five different categories: whole population, germ-line BRCA mutated patients, somatic BRCA mutated patients, patients with HRD and wild type population

Methodik

Population:

- patients affected by platinum-sensitive ROC

Intervention:

- PARPis were used in a maintenance setting after a platinum based chemotherapy

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Scopus, EMBASE and clinicaltrials.gov up to May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

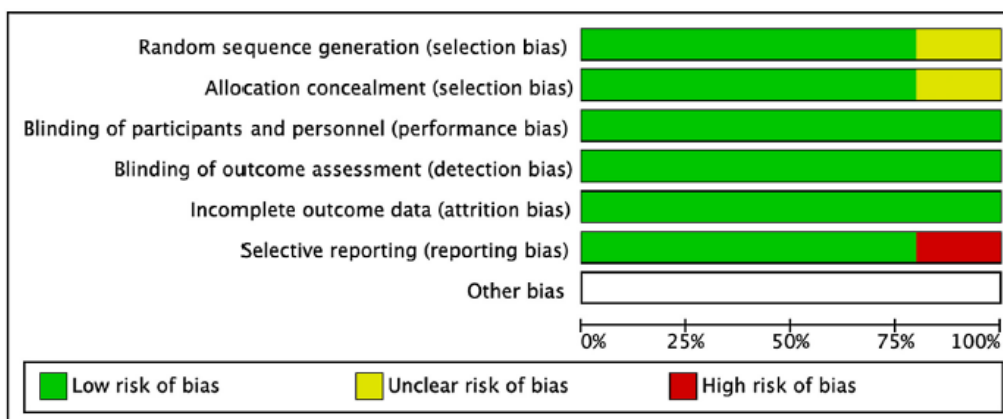
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (N=1677)

Charakteristika der Population:

- Median age of patients was similar among all studies. As expected, in the studies that reported age by mutational status. Most of the studies included both mutated and not mutated patients; only the SOLO 2 trial included exclusively BRCA mutated population

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

PFS

Table 2
PFS according to the BRCA mutational status.

Author, Year, Study	Whole population Nr. of patients * HR 95% [CI]	BRCA1-2 mutated population Nr. of patients * HR 95% [CI]	BRCA1-2 somatic mutated population Nr. of patients* HR 95% [CI]	HRD positive population Nr. of patients* HR 95% [CI]	Wild-type population Nr. of patients * HR 95% [CI]
Lederman et al, 2012 [15] STUDY 19	136 vs 129 0.35 [0.25, 0.49]				
Lederman et al, 2014 [16] STUDY 19		74 vs 62 0.18 [0.10, 0.32]			57 vs 61 0.54 [0.34, 0.85]
Mirza et al, 2016 [18] NOVA	not reported	138 vs 65 0.27 [0.17, 0.42]	35 vs 12 0.27 [0.08, 0.91]	106 vs 56 0,38 [0.24–0.59]	234 vs 116 0.45 [0.34, 0.60]
Pujade-Lauraine et al, 2017 [17] SOLO 2		196 vs 99 0.30 [0.22, 0.41]			
Coleman et al, 2017 [19] ARIEL 3	375 vs 189 0.36 [0.29, 0.44]	130 vs 66 0.23 [0.16, 0.34]	40 vs 16 0.23 [0.10, 0.53]	236 vs 118 0.32 [0.24–0.42]	High LOH 106 vs 52 0.44[0.29, 0.66] Low LOH 107 vs 54 0.58 [0.40–0.85]

* PARPis vs Placebo; HR = hazard ratio; CI = confidence intervals; LOH = loss of heterozygosity.

[15] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–92.

[16] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–61.

[17] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84.

[18] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64.

[19] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–61.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis confirm the effectiveness of PARPis in improving PFS when administered to germinal or somatic BRCA mutated patients, in a maintenance setting, in platinum sensitive ROC, after a good response to the last platinum-based chemotherapy. These data partially support the concept that it is exactly due to synthetic lethality that PARPis are particularly effective in BRCA mutated patients.

Yi T et al., 2019 [20].

Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas

Fragestellung

Thus, the objective of this study was to perform a systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical benefit of PARPis, mainly focused on: (1) comparing the differences in efficacy of PARPis in HRD population vs. non-HRD population; (2) analyzing the differential clinical benefit of PARPis in BRCA mutant HRD vs. BRCA wild type HRD subpopulations.

Methodik

Population:

- treatment for patients with cancer

Intervention/ Komparator:

- PARP is as a single agent or combined with other regimens

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- April 20, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies (n = 2,592 participants)
 - 8 RCTs and 5 Phase II trials
 - **ovarian carcinoma trials (n = 8)** and nonovarian carcinoma trials (n = 6, breast cancer: 1 study, gastric cancer: 2 studies, colorectal cancer: 2 studies, and prostate cancer: 1 study)

Charakteristika der Population:

- All clinical trials were international multi-center studies, with intervention group sample sizes ranging from 10 to 431 patients. Qualität der Studien:
- In the interventional arm, PARPis being investigated as monotherapy were: olaparib in 7 studies, rucaparib in 2 studies, and niraparib in 1 study. The combination therapy regimens included olaparib plus cediranib (1 study), olaparib plus paclitaxel (2 study), olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (1 study) and veliparib plus temozolomide (1 study). One study¹⁷ in particular reported PARPis in 2 treatment arms, olaparib alone vs. olaparib plus cediranib. All patients recruited in the trials had been pre-treated with standard chemotherapy.

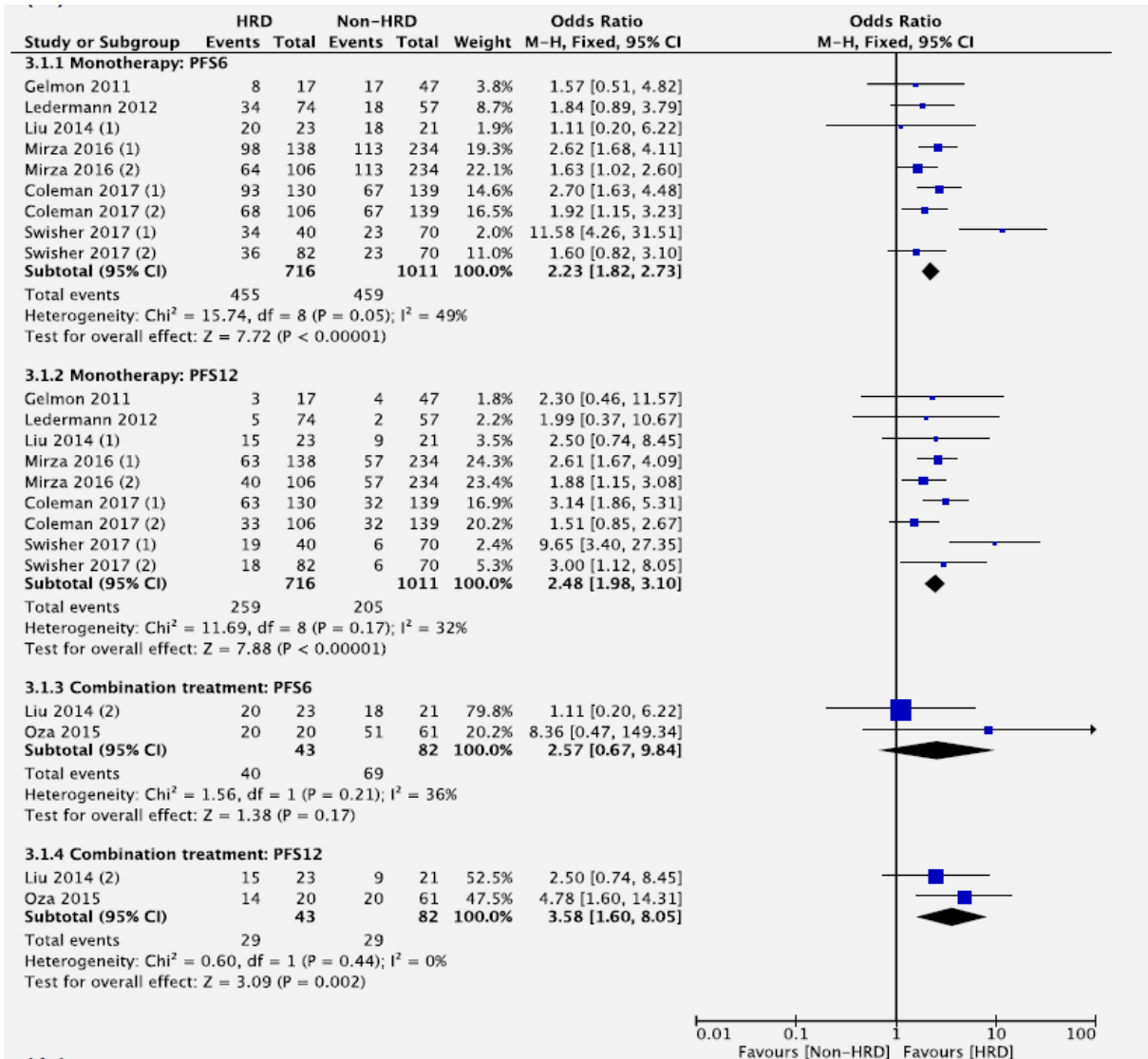


Table 1. Characteristics of included studies for PARP inhibitors

Study (Year)	Clinical Trials.gov, number	Phase	Study design	Cancer type	Treatment	Total no. of patients	HR gene mutation status (n)	No. of patients in each cohort	Age (years), median (range)	Endpoints
Ovarian cancer trials										
Gelmon <i>et al.</i> (2011) ⁹	NCT00679783	II	Single-arm	Ovarian cancer	Olaparib	64	BRCA mutation ¹	17	58 (39–84)	PFS, OS
							BRCA wild-type or unknown	47	47 (24–80)	
Ledermann <i>et al.</i> (2012), ⁸ 2014) ¹⁶	NCT00753545	II	RCT	Ovarian cancer	Olaparib	265	BRCA mutation ¹	96	58.0 (21–89)	PFS, OS
					Placebo		BRCA wild-type or unknown	169	59.0 (33–84)	
Liu <i>et al.</i> (2014) ¹⁷	NCT01116648	II	RCT	Ovarian cancer	Olaparib	90	gBRCA mutation	47	58.1 (32.7–81.9)	PFS, OS
					Olaparib+cediranib		gBRCA wild-type or unknown	43	57.8 (41.9–85.6)	
Oza <i>et al.</i> (2015) ¹⁸	NCT01081951	II	RCT	Ovarian cancer	Olaparib+paclitaxel+carboplatin	162	gBRCA mutation	24	59 (27–78)	PFS, OS
					Paclitaxel+carboplatin		gBRCA wild-type	138		
Mirza <i>et al.</i> (2016) ¹⁹	NCT01847274	III	RCT	Ovarian cancer	Niraparib	553	gBRCA mutation	138	57.4 (36–83)	PFS
					Placebo		gBRCA wild-type with HRD	106	62 (33–84)	
							gBRCA wild-type without HRD	234		
Coleman <i>et al.</i> (2017) ²⁰	NCT01968213	III	RCT	Ovarian cancer	Rucaparib	564	BRCA mutation ¹	130	61.0 (53.0–67.0)	PFS, OS
					Placebo		BRCA wild-type with high-LOH	106	62.0 (53.0–68.0)	
							BRCA wild-type with low-LOH	139		
Pujade-Lauraine <i>et al.</i> (2017) ²¹	NCT01874353	III	RCT	Ovarian cancer	Olaparib	294	gBRCA mutation	195	56 (51–63)	PFS, OS
					Placebo			56 (49–63)		
Swisher <i>et al.</i> (2017) ¹¹	NCT01891344	II	Single-arm	Ovarian cancer	Rucaparib	204	BRCA mutation ¹	40	58.5 (53.5–67.5)	PFS
							BRCA wild-type and LOH high	82	65.0 (58.0–71.0)	
							BRCA wild-type and LOH low	70	65.0 (55.0–72.0)	

Studienergebnisse:

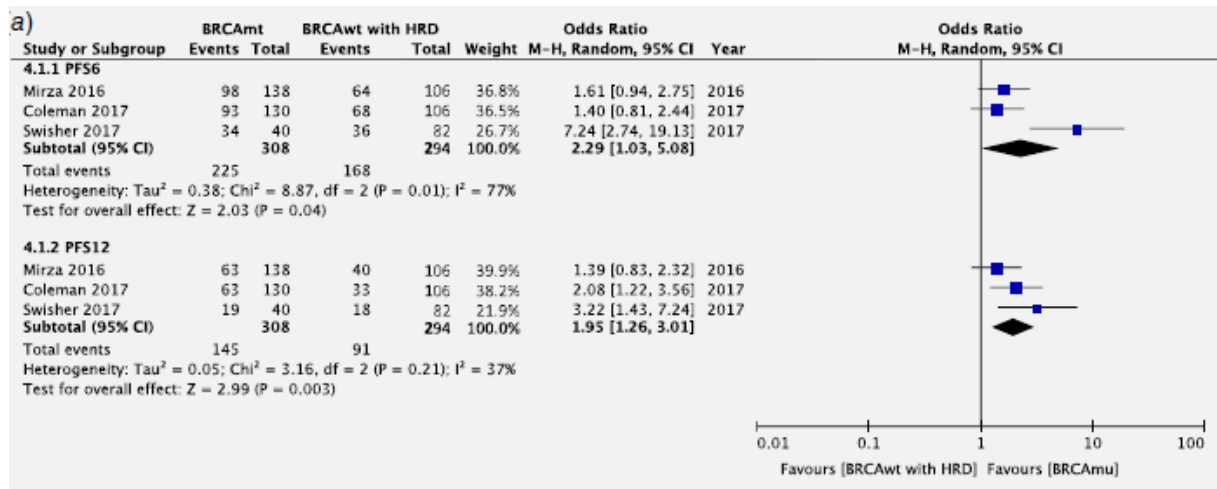
PFS at 6 months (PFS6) and at 12 months (PFS12): Effect of PARP inhibitors as monotherapy or combination therapy



Forest plots of pooled analyses for the effect of PARP inhibitors as monotherapy or combination therapy for HRD vs. non-HRD on progression-free survival, stratified by ovarian or nonovarian carcinoma. Three studies (Mirza et al. 2016, Coleman et al. 2017, and Swisher et al. 2017) used twice in the pooled analysis as each study included two HRD cohorts (BRCA mutated HRD and BRCA wild-type HRD) and one non-HRD cohort (BRCA wild-type without HRD). With non-HRD subgroup serving as a control, comparisons between HRD and non-HRD were conducted twice: (1) "BRCA mutated HRD" vs. "BRCA wild-type without HRD"; (2) "BRCA wild-type HRD" vs. "BRCA wild-type without HRD".[...] As the width of the diamond indicates the 95% CI, the narrower diamonds have more reliable results. Note: Liu 2014 (1) used PARPis as monotherapy; Liu 2014 (2) used PARPis as combination therapy. Abbreviation: PARPi(s), PARP inhibitor(s); HRD, homologous recombination deficiency; PFS6/12, progression-free survival rates at 6/12 months; OS12/24, overall survival rates at 12/24 months.

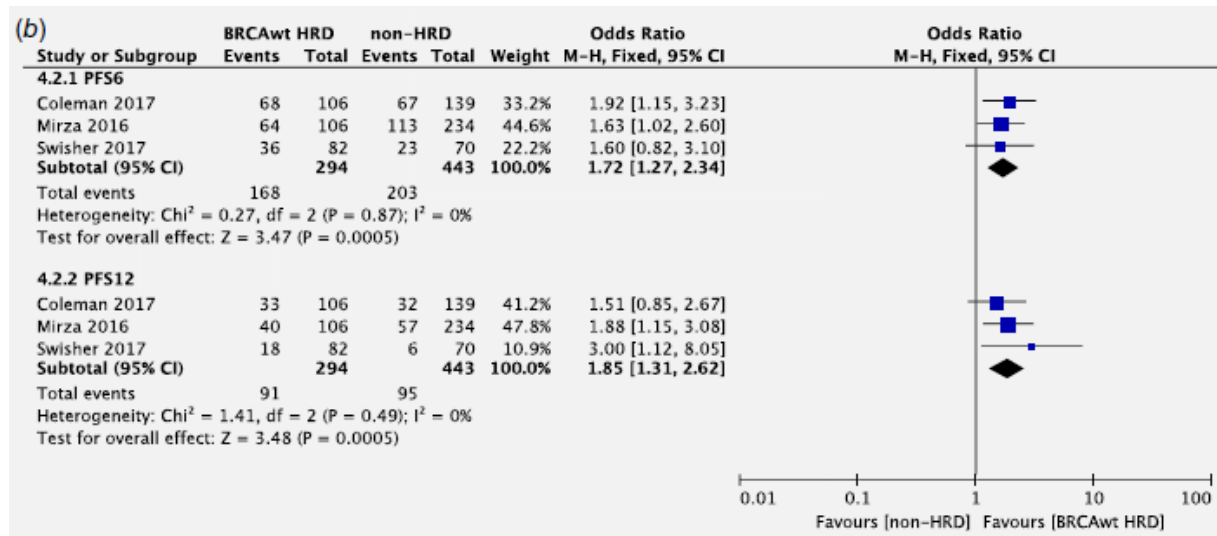
BRCA mutation vs. BRCA wild-type

- BRCA mutation subgroup compared to the BRCA wild-type HRD subgroup: The Odds ratio (OR) PFS6 and ORPFS12 were 2.29 (95% CI: 1.03–5.08) and 1.95 (95% CI: 1.26–3.01), respectively



HRD vs. non-HRD subgroup

- Strikingly, there were significant differences in PFS6 and PFS12 when comparing the BRCA wild-type HRD to the non-HRD subgroup. The ORPFS6 and ORPFS12 were 1.72 (95% CI: 1.27–2.34) and 1.85 (95% CI: 1.31–2.62), respectively



9. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12:852–61.

11. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75–87.

16. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.

17. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1207–14.

18. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:87–97.

19. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.

20. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucapar maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949–61.

21. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study demonstrated that the therapeutic efficacy of PARP inhibitors goes beyond germline and somatic BRCA mutations and that it may be more widely applicable to carcinomas with defects in other HR DNA repair genes. In patients with BRCA wild-type HRD carcinomas, significant PFS advantage was achieved when compared to non-HRD patients. Therefore, additional HRD genes could be utilized as novel biomarkers for the identification of patients who may benefit from targeted therapy using PARPis. As the list of carcinogenesis associated HRD genes expands, genetic testing for HRD-related gene panels should be considered for routine clinical practice.

Ma J et al., 2019 [10].

Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We assessed the efficacy and safety of olaparib maintenance therapy on platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations through a meta-analysis of available randomized controlled trials (RCTs) to provide more evidence for its clinical applications.

Methodik

Population:

- patients older than 18 years of age with BRCA mutations ovarian cancer, which had received at least two previous courses of platinum-based chemotherapy regimen

Intervention:

- olaparib

Komparator:

- placebo or other chemotherapy drugs

Endpunkte:

- a) PFS, b) overall survival (OS), c) quality of life, and d) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Wanfang, CNKI, Web of Science, Cochrane Library, and VIP databases from 1 August 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

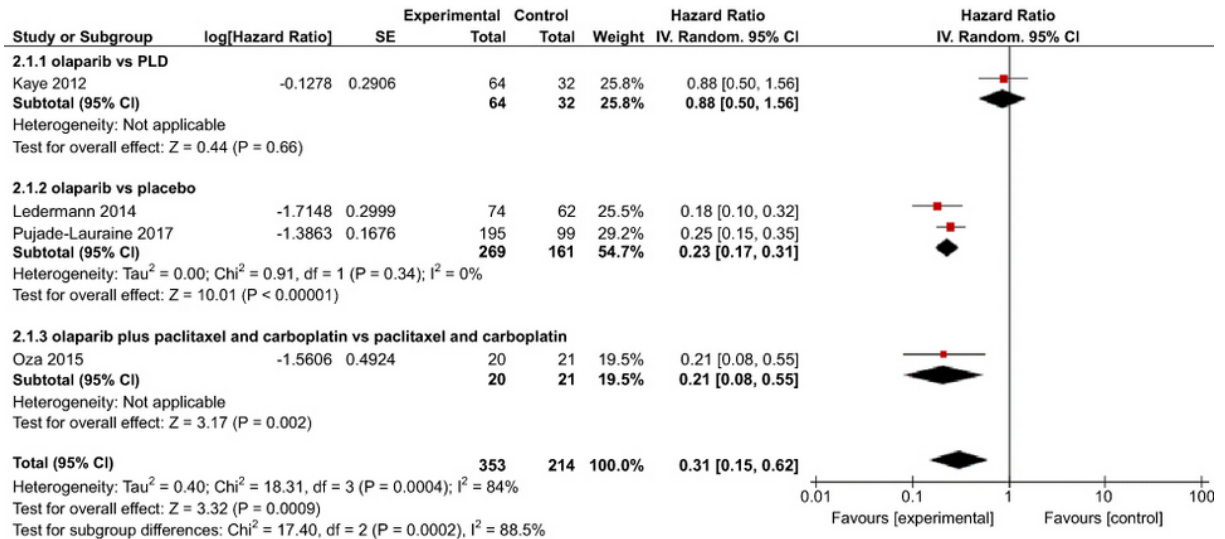
- Kaye 2012 was a multicenter, randomized, and open-label Phase II study. It enrolled 96 patients with histologically or cytologically confirmed BRCA-mutated recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma and assigned them to receive olaparib (200 or 400 mg twice daily) or PLD (50 mg/m²).
- The trial reported by Ledermann 2014, 2016 (September) and 2016 (November) was a multicenter, randomized, and double-blind Phase II study. It divided 264 patients (including 136 cases with BRCA mutations and 128 cases with wild-type BRCA) with recurrent ovarian, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer into two groups receiving olaparib (400 mg twice daily) or placebo, respectively. Patients had received two or more previous lines of platinum-based chemotherapy.
- Oza 2015 conducted a multicenter, open-label Phase II study which enrolled 156 patients (including 41 patients with BRCA mutations) with histologically or cytologically diagnosed platinum-sensitive ovarian cancer, including primary peritoneal and fallopian tube cancers. Patients had received a maximum of three previous lines of platinum-based chemotherapy.
- Pujade-Lauraine 2017 and Friedlander 2018 were both international, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase III studies. Two hundred and ninety-four patients with BRCA mutations were histologically confirmed relapsed, high-grade serous ovarian cancer or high-grade endometrioid cancer. Patients had received at least two previous lines of platinum-based chemotherapy.

Qualität der Studien:

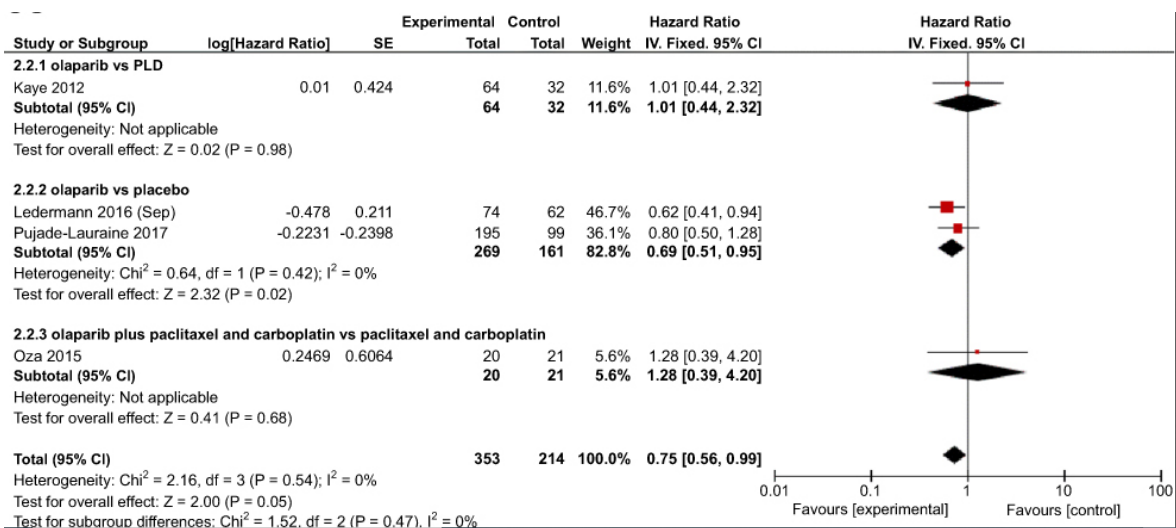
	Pujade-Lauraine 2017	Oza 2015	Ledermann 2016 (Sep)	Ledermann 2016 (Nov)	Ledermann 2014	Kaye 2012	Friedlander 2018	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	?	+	
Blinding (performance bias and detection bias)	+	-	+	+	+	-	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	-	-	-	-	-	-	-	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	-	-	-	+	-	

Studienergebnisse:

Progression-free survival (PFS)



Overall survival



Quality of life

- Three trials reported quality of life in olaparib-treated ovarian cancer patients with BRCA mutations (n=526).
- Two trials found no statistical difference in the total FACT-O score between olaparib and placebo groups (Ledermann 2016 [November], OR=1.38, 95% CI=0.58–3.39, P=0.47; Friedlander 2018, mean -0.03 points, P=0.98). In another trial (Kaye 2012), a higher improvement was noted for olaparib compared with PLD for the total FACT-O score (OR=7.23, 95% CI=1.09–143.3, P=0.039).

Adverse events (Olaparib compared with other treatments)

- Anemia

- Grade 1–2: RR=4.42, 95% CI=2.27–8.60, P<0.0001; grade 3–4: RR=7.63, 95% CI=2.57–22.67, P=0.0003.
- Heterogeneity in anemia (grade 1–2: P=0.92, I²=0%; grade 3–4: P=0.91, I²=0%)
- Fatigue:
 - Grade 1–2: RR=2.08, 95% CI=1.48–2.93, P<0.0001, fixed-effect model) and high-grade vomiting presented no difference (grade 3–4: RR=1.97, 95% CI=0.50–7.80, P=0.33, fixed-effect model)
 - Heterogeneity (grade 1–2: P=0.21, I²=37.4%; grade 3–4: P=0.28, I²=15.6%)
- Vomiting
 - Grade 1–2: RR=2.08, 95% CI=1.48–2.93, P<0.0001, fixed-effect model); grade 3–4: RR=1.97, 95% CI=0.50–7.80, P=0.33, fixed-effect model)
 - Heterogeneity: grade 1–2: P=0.21, I²=37.4%; grade 3–4: P=0.28, I²=15.6%
- Diarrhea
 - Low-grade: RR=1.46, 95% CI=1.06–2.03, P=0.02, fixed-effect model), high-grade (grade 3–4): RR=0.76, 95% CI=0.21–2.71, P=0.67, fixed-effect model, n=526).
 - Heterogeneity: Grade 3–4 diarrhea (P=0.10, I²=63.4%); grade 1–2 diarrhea (P=0.43, I²=0%)
- Nausea
 - Low-grade: RR=1.87, 95% CI=1.33–2.63, P=0.0004).
 - Heterogeneity: Low-grade nausea (grade 1–2: P=0.02, I²=81.7%); high-grade nausea (grade 3–4: P=0.22, I²=33.8%)
- Constipation
 - No statistically significant difference for olaparib compared with other interventions in overall analysis (RR=0.92, 95% CI=0.50–1.70, P=0.80, random-effect model; RR=0.43, 95% CI=0.01–13.85, P=0.63, random-effect model).
 - Heterogeneity: grade 1–2: P=0.04, I²=76.0%; grade 3–4: P=0.10, I²=63.3%
- Abdominal pain
 - Grade 1–2: RR=0.82, 95% CI=0.61–1.11, P=0.20, fixed-effect model; Grade 3–4: RR=0.55, 95% CI=0.20–1.54, P=0.26, fixed-effect model).
 - Heterogeneity (grade 1–2: P=0.76, I²=0%; grade 3–4: P=0.91, I²=0%)

23. 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.* 2012;30(4):372–379. doi:10.1200/JCO.2011.36.9215

24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(11):1313–1320. doi:10.1038/bjc.2016.348

25. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):87–97.

26. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274–1284.

Anmerkung/Fazit der Autoren

As evidenced from our pooled data from 567 patients examined in our review, olaparib maintenance therapy (mostly administered orally at the dose of 400 mg) was as effective and well tolerated as other therapies with respect to efficacy (mainly measured by PFS, OS, and quality of life) and adverse events. There was high-quality evidence that women with different types of ovarian cancer who received olaparib had significant improvements in PFS. Moreover,

we considered that olaparib slightly prolonging OS in patients belonged to moderate-quality evidence. Related to seven adverse events, the evidence ranged from moderate to high quality.

Staropoli N et al., 2018 [15].

The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “Class Action” or not? A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

In order to assess by aggregate analysis the overall impact of PARPis in the management of EOC patients, we performed a systematic review of literature and we estimated this effect by a meta-analytic approach.

Methodik

Population:

- patients with diagnosis of EOC

Intervention:

- PARPi-based schedule

Komparator:

- a conventional placebo maintenance

Endpunkte:

- PFS and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2008, year of introduction of PARPis in clinical trials, and April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane reviewers' handbook

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (n=1839)

Charakteristika der Population:

Table 1
Main characteristics of the randomized trials included in the meta-analysis. Abbreviations: overall survival, OS; progression free survival, PFS; response rate, RR; hazard ratio, HR.

TRIALS (First author)	YEAR	TREATMENT ARMS	TARGETED PATHWAY	PLATINUM STATUS	BRCA	PATIENTS	RR Control arm	RR Experimental arm	OS	PFS
Ledermann J	2014	Olaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	unselected	265	129	136	HR	HR
Ledermann J	2014	Olaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	wt	118	61	57	0.73	0.35
Ledermann J	2014	Olaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	mt	136	62	74	0.83	0.54
Oza A	2014	Olaparib plus CHT vs CHT	PARP inhibitor	sensitive	unselected	162	81	81	0.62	0.18
Oza A	2014	Olaparib plus CHT vs CHT	PARP inhibitor	sensitive	mt	41	21	20	1.17	0.51
Pujade-Lauraine E	2017	Olaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	mt	295	99	196	1.28	0.21
Coleman RL	2017	Rucaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	unselected	564	189	375	0.3	0.36
Coleman RL	2017	Rucaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	mt	196	66	130	0.23	0.23
Coleman RL	2017	Rucaparib vs Placebo	PARP inhibitor	sensitive	wt	368	132	245	0.32	0.32
Mirza M.R.	2017	Niraparib vs placebo	PARP inhibitor	sensitive	mt	203	65	138	0.27	0.27
Mirza M.R.	2017	Niraparib vs placebo	PARP inhibitor	sensitive	wt	350	116	234	0.45	0.45

Qualität der Studien:

- All 6 trials involved, were scored A (low risk of bias)

Studienergebnisse:

OS

- Regarding the survival outcome only the PFS analyses were evaluative for retrievable data.

PFS

- Although a significant advantage was showed in all subgroups, both in unselected setting (pooled HR 0.38 95%CI 0.32 - 0.46) and in BRCAwt patients (pooled HR 0.41 95%CI 0.31 - 0.55), we demonstrated that the most evident benefit of PARPis is retained in the BRCAmut population (pooled HR 0.25 95%CI 0.21 - 0.31). In particular, in this analysis the potential better performance seems to be evident for olaparib.
- The indirect comparison results indicated the lack of significant differences between the different PARPis.

Indirect comparison of treatments. Abbreviations: progression free survival, PFS; hazard ratio, HR; confidence interval, CI.

	Olaparib 150 mg bid	Rucaparib 600 mg	Niraparib
Olaparib 400 mg	HR (CI) 0.6 (0.315 - 1.144) p- value 0.121	HR (CI) 0.749 (0.394 - 1.423) p- value 0.377	HR (CI) 0.667 (0.326 - 1.365) p-value 0.268
Rucaparib 600 mg	HR (CI) 1.248 (0.809 - 1.927) p-value 0.316		
Niraparib	HR (CI) 1.111 (0.648 - 1.905) p-value 0.702		

Toxicity analyses

PARPis Toxicities in all grades and 3–4 grade/SAE subgroup.			
ALL GRADES	Olaparib RR (CI)	Rucaparib RR (CI)	Niraparib RR (CI)
Abdominal Pain	0,7 (0,47–1,11)	114 (0,86–152)	076 (0,57–1,03)
Constipation	1,24 (0,6–1,87)	152 (114–2,03)	198 (144–2,72)
Diarrea	1,62 (0,92–2,34)	145 (1,06–198)	092 (0,65–1,32)
Fatigue	1,66 (1,18–2,04)	157 (1,32–1,87)	144 (1,18–1,74)
Nausea	2,27 (1,67–2,52)	205 (1,68–2,49)	209 (1,7–2,57)
Vomiting	1,94 (1,31–3,31)	245 (1,7–3,53)	212 (1,48–3,04)
Anemia	5,37 (2,27–9,39)	637 (3,54–11,47)	748 (4,29–13,04)
SEVERE			
Abdominal Pain	0,84 (0,15–3,11)	454 (0,58–35,54)	065 (0,15–2,87)
Constipation	0,07 (0,05–45,34)	178 (0,37–8,41)	098 (0,09–10,69)
Diarrea	2,54 (0,12–37,40)	050 (0,07–353)	024 (0,02–2,67)
Fatigue	2,02 (0,58–8,14)	252 (0,98–6,48)	1463 (201–106,44)
Nausea	5,58 (0,3–93,63)	706 (0,93–53,25)	268 (0,60–11,97)
Vomiting	2,53 (0,33–23,53)	378 (0,87–16,36)	341 (0,42–27,54)
Anemia	9,60 (1,93–44,73)	3528 (4,94–252,01)	9147 (5,71–1464,79)

Anmerkung/Fazit der Autoren

We conclude that the efficacy class effect does not justify expanded market approval for any of PARPis and suggest that differences in safety profile should be the major issue in drug choice.

Guo XX et al., 2018 [6].

The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We thus performed this meta-analysis of all published Phase II–III randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the efficacy and safety of olaparib in the treatment of various advanced or metastatic cancers.

Methodik

Population:

- cancer patients

Intervention/ Komparator:

- olaparib containing therapy or control (placebo or chemotherapy)

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase from January 2000 to January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (n=1957), of whom 786 had ovarian cancer^{7,18–20}, 302 breast cancer, 649 gastric cancer, and 220 small-cell lung cancer (SCLC).

Charakteristika der Population:

	Phase	Underlying malignancy	Treatment arm	Control arm	Patients enrolled	Age (years), median (range)	Median OS (months)	Median PFS (months)	Jadad score
Oza et al²⁰	II	OC	Olaparib 200 mg twice daily plus PC	PC	162	59.0 (27–28)	33.8	12.2	3
Kaye et al¹⁹	II	OC	Olaparib 200 mg twice daily	PLD	32	58.5 (45–77)	NA	6.5	3
			Olaparib 400 mg twice daily	PLD	32	53.5 (35–76)	NA	8.8	
Bang et al¹⁷	II	GC	Olaparib 100 mg twice daily plus paclitaxel	Placebo/paclitaxel	124	63.0 (31–77)	13.1	3.9	5
Ledermann et al¹⁸	II	OC	Olaparib 400 mg twice daily	Placebo	265	58.0 (21–89)	29.7	8.4	5
Bang et al⁸	III	GC	Olaparib 100 mg twice daily plus paclitaxel	Placebo plus paclitaxel	525	58.0 (49–67)	8.8	3.7	5
Pujade-Lauraine et al⁷	III	OC	Olaparib 300 mg twice daily	Placebo	295	56.0 (51–63)	NA	19.1	5
Robson et al⁹	III	BC	Olaparib 300 mg twice daily	Single-agent chemotherapy	302	44.0 (22–76)	19.3	7.0	5
Woll et al²¹	II	SCLC	Olaparib 300 mg twice daily	Placebo	220	64.0 (42–89)	9.9	3.6	4
			Olaparib 200 mg three times daily	Placebo			9.0	3.6	

Abbreviations: OC, ovarian cancer; SCLC, small-cell lung cancer; BC, breast cancer; GC, gastric cancer; PLD, PEGylated liposomal doxorubicin; PC, paclitaxel-carboplatin; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NR, not reported.

Qualität der Studien:

- Jaded Score ≥ 3

Studienergebnisse:

PFS

- We found olaparib treatment significantly improved PFS in ovarian cancer (HR 0.44, 95% CI 0.30–0.67; $P < 0.001$)

OS

- Subgroup analysis by tumor type showed that olaparib not significantly improved OS in ovarian cancer (HR 0.83, 95% CI 0.68–1.02; $P = 0.075$)

Adverse events

Table 3 Incidence and relative risk of grade 3/4 adverse events comparing olaparib containing therapy vs control

	Studies	Olaparib-containing therapy	Control	Incidence (95% CI)	RR (95% CI)	P
Anemia	7	136 of 1,004	38 of 746	12.5 (9.2–16.7)	2.21 (1.53–3.49)	<0.001
Neutropenia	5	176 of 804	137 of 586	23.1 (10.3–43.9)	1.02 (0.64–1.61)	0.938
Thrombocytopenia	3	10 of 538	11 of 433	2.1 (0.6–7.1)	0.79 (0.34–1.84)	0.583
Fatigue	7	45 of 1,004	21 of 746	4.8 (3.6–6.3)	1.60 (0.95–2.71)	0.076
Nausea	6	18 of 943	18 of 943	2.3 (1.5–3.6)	1.45 (0.61–3.46)	0.403
Vomiting	5	16 of 862	9 of 609	2.2 (1.4–3.5)	1.31 (0.57–3.02)	0.530
Diarrhea	7	11 of 1,004	11 of 746	1.4 (0.8–2.5)	0.83 (0.36–1.90)	0.658
Decreased appetite	2	12 of 343	3 of 334	1.0 (0.3–3.4)	3.50 (1.08–11.33)	0.037
AST increased	2	8 of 467	6 of 350	1.8 (0.9–3.7)	0.76 (0.22–2.62)	0.659
ALT increased	2	7 of 467	3 of 350	1.5 (0.7–3.1)	1.72 (0.44–6.62)	0.434
Headache	4	4 of 617	3 of 393	0.8 (0.3–2.0)	0.72 (0.19–2.73)	0.626
Urinary tract infection	3	2 of 521	3 of 390	0.5 (0.1–1.7)	0.50 (0.10–2.58)	0.408

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; RR, risk ratio.

7. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274–1284.

18. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–1392.

19. 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.* 2012;30(4):372–379.

20. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):87–97.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis demonstrates that olaparib treatment has better treatment response compared with therapy not containing olaparib. The profile of BRCA mutation may allow expansion of the population able to derive clinical benefit from PARP inhibition, and should be further investigated in future trials. Treatment with olaparib is associated with an increased risk of developing severe anemia.

Kommentare zum Review

- Darstellung von UE für alle Indikationen (Ovarial- und Nicht-Ovarialkarzinom)

Al Hadidi S et al., 2018 [1].

PARP (Poly(ADP-Ribose) Polymerase) Inhibitors in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The objective of this study is to further strengthen the evidence on the use of PARP inhibitors for relapsed platinum-sensitive ovarian tumors

Methodik

Population:

- patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Intervention:

- PARP inhibitors

Komparator:

- placebo or another drug

Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS) and overall survival (OAS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane database, PubMed, Scopus, and clinicaltrials.gov was carried out from inception to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Delphi

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

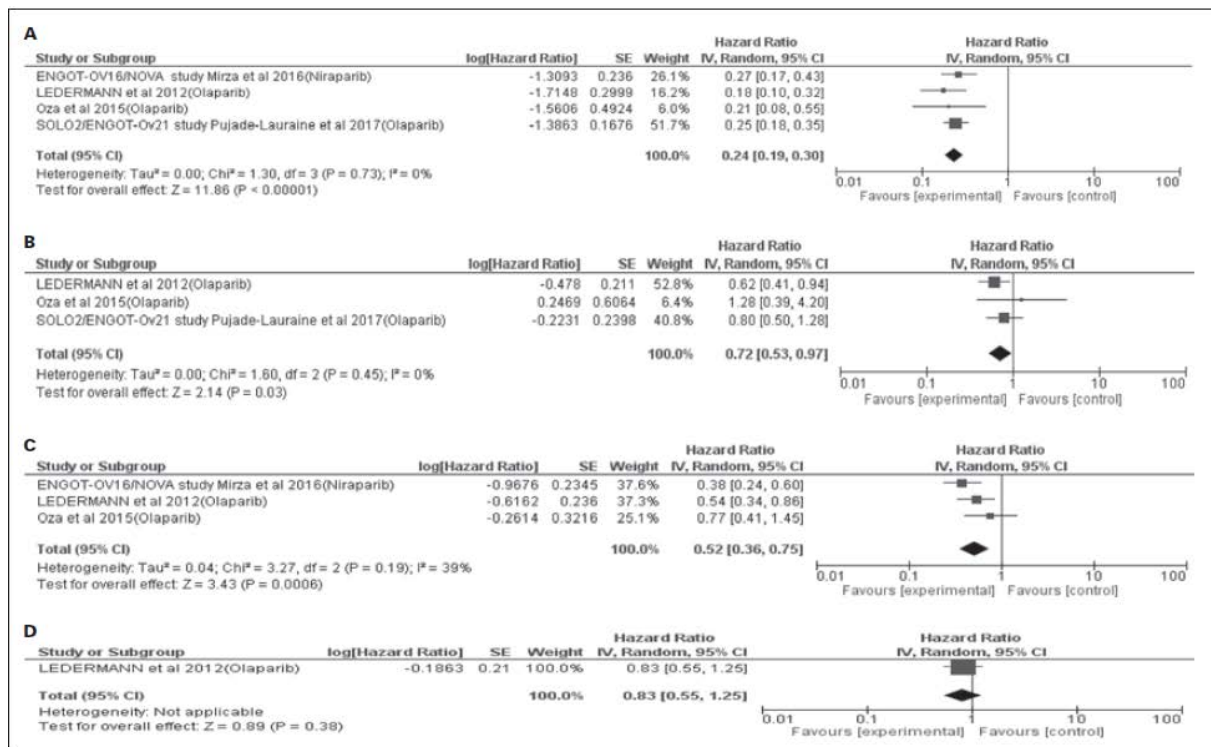
Study name [ref.] (clinical trials identifier)	Study population	Treatment arms and dosages	Primary endpoint results
Oza et al. 2015 [17] (NCT01081951)	both BRCAm-positive and -negative, platinum-sensitive recurrent HGSOc	arm 1: OLA PO 200 mg BD (days 1–10 of 21-day cycle) along with paclitaxel IV (175 mg/m ² day 1 of 21-day cycle and carboplatin IV (AUC4 day 1 of 21-day cycle). After at least 4 cycles, OLA PO BD continuous for maintenance therapy. arm 2: 6 cycles of paclitaxel IV (175 mg/m ² day 1 of 21-day cycle and carboplatin IV (AUC6 day 1 of 21-day cycle). No maintenance therapy.	PFS arm 1: median 12.2 months arm 2: median 9.6 months p = 0.0012
Ledermann et al. 2012 [18] (NCT00753545)	both BRCAm-positive and -negative, platinum-sensitive recurrent HGSOc	arm 1: OLA PO 400 mg BD (maintenance therapy no later than 8 weeks after platinum-based chemotherapy) until disease progression. arm 2: Placebo.	PFS arm 1: median 8.4 months arm 2: median 4.8 months p < 0.001
ENGOT-OV16/NOVA study Mirza et al. 2016 [16] (niraparib) (NCT01847274)	both BRCAm-positive and -negative, platinum-sensitive HGSOc	arm 1: Niraparib PO 300 mg once daily in 28-day cycle (maintenance therapy no later than 8 weeks after platinum-based chemotherapy) until disease progression. arm 2: Placebo.	PFS Germline mutation cohort arm 1: median 21 months arm 2: median 5.5 months p < 0.001 Non-germline mutation cohort arm 1: median 9.3 months arm 2: median 3.9 months p < 0.001
SOLO2/ENGOT-Ov21 study Pujade-Lauraine et al. 2017 (olaparip) [21] (NCT01874353)	BRCAm-positive only, platinum-sensitive HGSOc or endometroid	arm 1: OLA PO 300 mg BD (maintenance therapy no later than 8 weeks after platinum-based chemotherapy) until disease progression. arm 2: Placebo.	PFS arm 1: median 19.1 months arm 2: median 5.5 months p < 0.0001

AUC = Area under curve; BD = twice daily; BRCAm = germline BRCA mutation carrier; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; OLA = olaparib; PFS = progression-free survival; PO = per os; IV = intravenous.

Qualität der Studien:

Final Delphi list	ENGOT-OV16/ NOVA study Mirza et al. 2016 [16] (niraparib)	Ledermann et al. 2012 [18] (olaparib)	SOLO2/ENGOT- Ov21 study Pujade-Lauraine et al. 2017 [21] (olaparip)	Oza et al. 2015 [17] (olaparib)
Treatment allocation.	yes	yes	yes	yes
a. Was a method of randomization performed?	yes	yes	yes	yes
b. Was the treatment allocation concealed?				
Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?	yes	yes	yes	yes
Were the eligibility criteria specified?	yes	yes	yes	yes
Was the outcome assessor blinded?	yes	yes	yes	yes
Was the care provider blinded?	yes	yes	yes	no
Was the patient blinded?	yes	yes	yes	no
Were point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?	yes	yes	yes	yes
Did the analysis include an intention to treat?	yes	yes	yes	yes

Studienergebnisse:



Forrest plots: A progression-free survival (BRCA-positive), B overall survival (BRCA-positive), C progression-free survival (BRCA-negative), D overall survival (BRCA-negative).

Side Effect Profile

- The most common toxicity noted was grade 1 and 2 nausea. Fatigue was most commonly noted to require dose adjustments. Significant grade 3 and 4 side effects were mainly

hematologic, the most common being anemia, thrombocytopenia, and neutropenia requiring dose interruptions.

- Neutropenia (any grade) was higher in the PARP group; however, it did not reach statistical significance (21.3 vs. 5.6%; $p = 0.006$). However, we found significantly higher grade 3 or 4 neutropenia in the PARP group (11.7 vs. 1.7%; $p = 0.04$).

16 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al.: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154–2164.

17 Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 87–97.

18 Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomize phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852–861.

21 Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–1284.

Anmerkung/Fazit der Autoren

PARP inhibitors in addition to standard platinum-based regimens along with subsequent maintenance therapy significantly improve PFS and OAS with an acceptable side effect profile in BRCA-positive women with recurrent and previously platinum-sensitive HGSOC.

Kommentare zum Review

Einschluss von z.T. nicht zugelassenen AM (Niraparib).

Wang H et al., 2018 [17] + Wu S et al., 2017 [18] + Li X et al., 2016 [9] + Staropoli N et al., 2016 [14] + Yi S et al., 2017 [19].

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

Fragestellung

We thus did a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to reassess the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors combined with chemotherapy for ovarian cancer

Methodik

Population:

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

Intervention:

- angiogenesis inhibitors plus conventional chemotherapy

Komparator:

- conventional chemotherapy alone, or angiogenesis inhibitors to no further treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, and incidence of adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 1994 to March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool was used to assess the risk of bias in included RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 Studies (n=8721), 3 studies platinum-sensitive

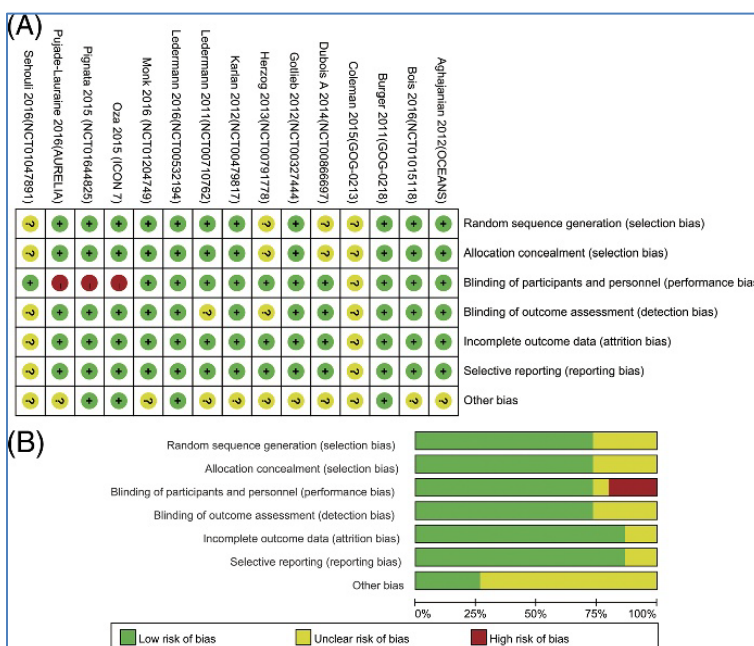
Charakteristika der Population:

References	Arms	Size	Patients Enrolled	Primary Endpoint	Median (mo)	HR	HR, 95%CI	Median (mo)	HR	HR, 95%CI
Burger et al, 2011 (GOG-0218) ³	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) ²¹	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) ²²	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) ²³	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) ¹⁶	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		

References	Arms	Size	Patients Enrolled	Primary Endpoint	PFS			OS		
					Median (mo)	HR	HR, 95%CI	Median (mo)	HR	HR, 95%CI
Ledermann et al, 2016 (ICON 6) ³⁰	TC/GC/C + PL	118	Platinum-sensitive	PFS	8.7	0.56	0.44–0.72	21	0.77	0.55–1.07
	TC/GC/C + Cediranib + cediranib(m)	164	relapsed		11			26.3		
Gotlieb et al, 2012 ¹⁵	Aflibercept	29	Platinum-resistant	Time to repeat	6.3	NA	NA	16	1.023	0.562–1.863
	PL	26	relapsed	paracentesis	7.3			12.9		

Bev, Bevacizumab; C, Carboplatin; GC, Gemcitabine + Carboplatin; m, maintenance therapy; NA, not available; PAC, weekly paclitaxel; PL, placebo; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; TC, Paclitaxel + Carboplatin; TOP, topotecan.

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 for which "Randomize" was used in abstract and text, but further details were not reported, and none was stopped early. Moreover, 3 studies lacked blinding to participants and personnel, the other 2

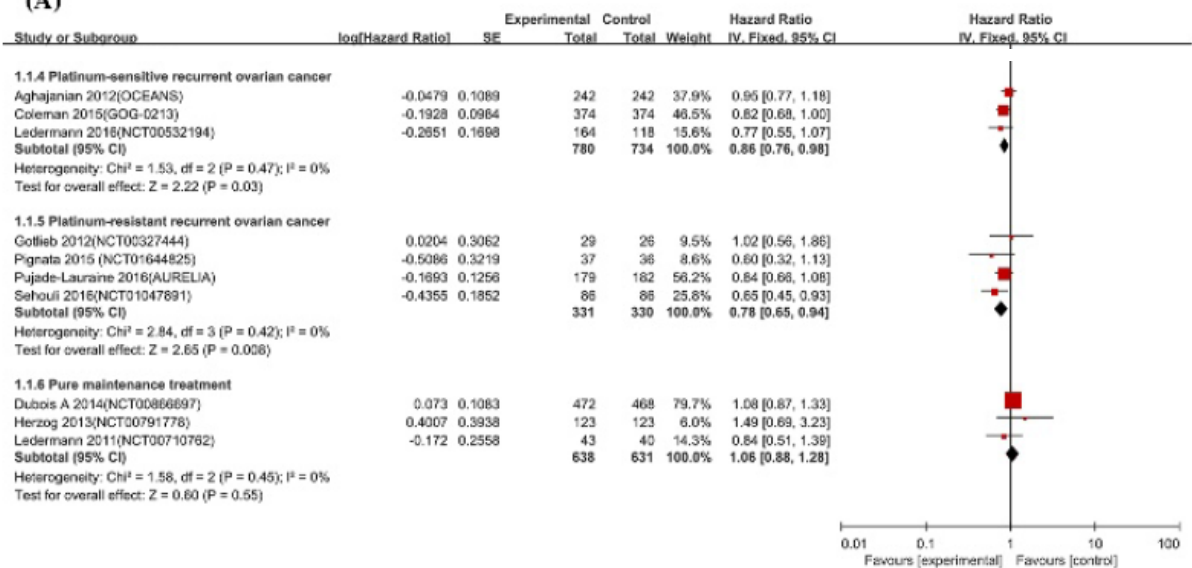
trials did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation, and only were not funded by industry.

Studienergebnisse:

Overall Survival

- Angiogenesis inhibitors had significant survival benefits for both platinum-sensitive recurrent ovarian cancer from 3 trials with a total of 1514 participants (HR, 0.86; 95% CI, 0.76;0.98; I2 = 0%)

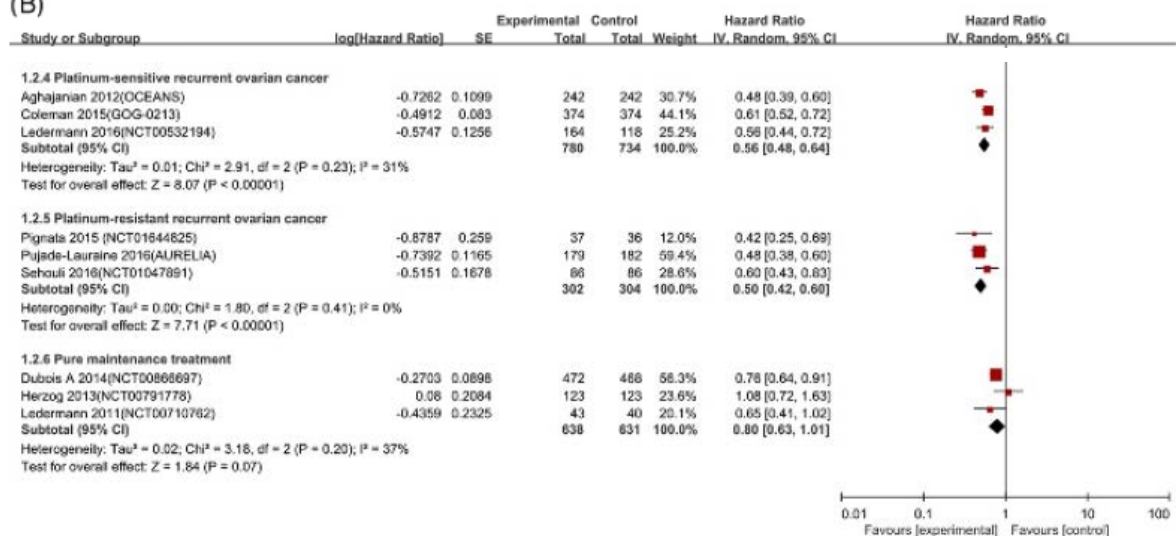
(A)



Progression-Free Survival

- Moreover, further subgroup analysis comparing the benefit on PFS for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (HR, 0.56; 95% CI, 0.48-0.64; I2 = 31%) suggested significantly lower risks of disease progression.

(B)



16. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. 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). *Gynecol Oncol.* 2015;137:3Y4.

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.*

30. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:1066Y1074

Anmerkung/Fazit der Autoren

Together, although there are significant differences of increased risks of adverse events with antiangiogenics therapy, findings from our meta-analysis are relatively promising. 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.

2.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [7,8].

DGGG, DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0 – März 2020, AWMF-Registernummer: 032-035OL

Aim/Fragestellung:

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: „living guideline“ Aktualisierung einmal jährlich

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche für Version 4.0.: 01.01.2018-18.03.2019, vorwiegend nach RCT in PubMed

Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 4.0.

- Neue Studienergebnisse führten in den Bereichen genetische Beratung, operative Therapie (siehe Lymphonodektomie), Einsatz von PARP-Inhibitoren in der First-Line und der Strahlentherapie zu modifizierten oder neuen Empfehlungen.

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

Systemische Rezidivtherapie

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2019
EK	<p>Patientinnen mit platin sensitivem 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"> • Carboplatin/Gemcitabin • Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab** • Carboplatin/Paclitaxel • Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab** • Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin*** <p><small>i Reihenfolge alphabetisch ii bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie iii Zulassungsüberschreitend</small></p>	

Durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel konnte das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert werden [481, 482]. Daten zur Lebensqualität liegen in diesen Studien jedoch nicht vor (Stand 8/18: 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 [459] und Carboplatin/Gemcitabin [483] 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 [484].

Aktuell liegen Daten zu einer weiteren Kombinationstherapie vor. Die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab konnte in der GOG 213 gegenüber der Standardchemotherapie eine Verbesserung auch des Gesamtüberlebens belegen.

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 [485]

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 [486]. In dieser Subgruppe konnte bisher allerdings keine Überlegenheit einer Nicht-Platinhaltigen Therapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zu einer platinhaltigen Therapie aufgezeigt werden [487]. 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 Inovaton-Studie untersucht. Die Ergebnisse sind noch ausstehend.

459. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>

481. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>

482. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>

483. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>

484. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>
485. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789470>
486. Monk, B.J., et al., Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3107-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516432>
487. 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. 35(29): p. 3347-3353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825853>

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien: [495-502]</u>	

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor* angeboten werden. *Zugelassen ist Rucaparib (Stand 9/2018)	
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien: [495-502]</u>	

Olaparib

Die Effektivität von Olaparib als Erhaltungstherapie wurde in der Studie 19 überprüft [495-497] [505]. Hier wurden Patientinnen mit einem high-grade serösen Rezidiv in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie eingeschlossen, die zwei oder mehr platinhaltige Vortherapien erhalten hatten und eine Partial- oder Komplett-Remission nach der letzten platinhaltigen Therapie erreicht hatten. Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Erkrankungsprogress entweder Olaparib (Kapseln, insgesamt 400mg zweimal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches bei Patientinnen unter Olaparib-Therapie im Vergleich zu Patientinnen im Placeboarm signifikant länger war (PFS median 8,4 Monate vs. 4,8 Monate; HR 0,35; 95% CI, 0,25-0,49; P<0,001) [495]. Bei 51,3 % der Patientinnen zeigte sich eine deletären BRCA 1/2 Mutation in der Keimbahn und/ oder im Tumor. Für die retrospektiv definierte Subgruppe mit einer BRCA1/2 Mutation zeigte sich ein noch größerer Nutzen durch eine Erhaltungstherapie (PFS median 11,2 Monate vs. 4,3 Monate; HR 0,18; 95% CI 0,11-0,31; P<0,00001). Darüberhinaus war in der retrospektiv definierte Subgruppe nicht-BRCA mutierten Patientinnen einen PFS-Vorteil gezeigt worden (PFS median 7,4 Monate vs. 5,5 Monate; HR=0,54; CI 0,34-0,85). Schwere Nebenwirkungen traten unter Olaparib bei 18 % der Patienten (vs. 9 % unter Placebo) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (> Grad 3) unter Olaparib waren Fatigue (7 % vs. 3 %) und Anämie (5 % vs. <1 %) [495]. Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied [497].

Aufgrund der retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalyse wurde die Studie 19 für die Population der Frauen mit BRCA1/2 Mutation mit einem LoE von 2+ bewertet. Wegen der fehlenden Belege für einen Überlebensvorteil, wurde eine abgeschwächte Empfehlung (Empfehlungsgrad B) abgegeben.

Die Daten der Phase-3-Studie SOLO2 (NCT01874353) mit Olaparib 600mg täglich als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit high-grade serösen und endometrioidem platinsensiblen Ovarialkarzinom bei mindestens partiellen Ansprechen auf die aktuelle platinhaltige Therapie und einer BRCA1/2 Mutation bestätigten die Effektivität des Medikaments (PFS median

19,1 Monate vs. 5,5 Monate, HR 0,30, 95% CI 0,22-0,41) [501, 506]. In der Studie wurde bei ähnlichen Nebenwirkungsprofil die Darreichung in Tabletten-Form (2x2 Tabletten, insgesamt 600mg) geändert. Somit soll diese Form präferiert werden.

Olaparib ist aufgrund einer nicht randomisierten Studie an 298 Patientinnen mit BRCA-Mutationen für die vierte und fünfte Therapielinie als Monotherapie in den USA zugelassen, eine Zulassung für Europa liegt aktuell nicht vor.

Da bei keiner der Patientinnen in dieser Studie eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab erfolgte, gibt es keine Daten zu einer gleichzeitigen Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab [495, 496, 498].

Rucaparib

Die aktuelle Zulassung in der EU basiert auf zwei multizentrische, einarmige Studien – Studie 10 (NCT01482715) und ARIEL2 (NCT01891344) – mit Frauen mit fortgeschrittenem BRCA-mutierten Eierstockkrebs, die nach zwei oder mehr vorherigen Chemotherapien fortgeschritten waren.

Alle Patientinnen erhielten Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich als Monotherapie. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Der primäre Studienendpunkte war die objektive Ansprechrate (ORR), die vom Prüfer nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bewertet wurde.

Basierend auf der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfer zeigte Rucaparib eine objektive Ansprechrate (ORR) von 54,7 % (N=106) in der eher platin-resistenten und 64,6 % in der platinsensitiven Population (n=79). Eine kombinierte Analyse mehrerer Studien zu Rucaparib zeigte bei Monotherapie mit Rucaparib 600 mg bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation ein medianes PFS von 10 Monaten [499]. Darüber hinaus wurde im Rahmen der doppelblinden Phase-3-Studie ARIEL3 (NCT01968213) – unabhängig vom BRCA-Status – eine deutliche Verlängerung des PFS bei PARPi-naiven Patientinnen mit platinsensiblen high-grade serösen und endometrioidem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, die eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib 600mg täglich nach mindestens partiellem Ansprechen auf die aktuelle platinhaltige Therapie erhalten haben, beobachtet [502]. In der Studie wurden 564 Patientinnen mit einem guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) im Verhältnis 2:1 entweder zu Rucaparib oder Placebo randomisiert. Das mediane PFS -der primäre Endpunkt der Studie - betrug in der ITT-Population 10,8 Monate unter Rucaparib (95% KI 8,3-11,4) versus 5,4 Monate unter Placebo (95% KI 5,3-5,5; HR 0.36 [0,30-0,45] p<0.0001). Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation betrug der Unterschied 16,6 Monate (95% KI 13,4-22,9); versus 5,4 Monate (95% KI 3,4-6,7, HR 0.23 [95% KI 0,16-0,34]; p<0.0001) und bei Patientinnen mit Rekombinationsdefekten 13,6 Monate (95 KI 10,9-16,2) versus 5,4 Monate (95 % KI 5,1-5,6; HR 0.32 [0.24-0.42]; p<0.0001).

Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens zeigten sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts (04/2017) nicht (22 % Verstorbene in der Rucaparib-Gruppe versus 22 % in der Placebo-Gruppe). Eine Auswertung bzgl. des Gesamtüberlebens ist geplant, wenn 70 % der Patientinnen verstorben ist. Nachteile zeigten sich unter der Rucaparib-Therapie bzgl. der Symptomatik (erfasst über die DRS-P Subskala des FOSI-18) und hinsichtlich von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) (56 % vs. 15 %) [502].

495. Ledermann, J., et al., Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(15): p. 1382-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>
496. Ledermann, J., et al., Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 852-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>
497. Ledermann, J.A., et al., Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(11): p. 1579-1589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27617661>
498. Oza, A.M., et al., Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 87-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481791>
499. Swisher, E.M., et al., Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(1): p. 75-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>
500. Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(22): p. 2154-2164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>
501. Pujade-Lauraine, E., et al., Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(9): p. 1274-1284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>
502. Coleman, R.L., et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 390(

Francis J et al., 2017 [2].

Cancer Care Ontario Guideline 4-3 Version 4

Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

Fragestellung:

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- In the prior 2011 guideline by the same authors, the literature search was current as of 2011
- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from April 1, 2011 to May 30, 2017 for systematic reviews and primary studies.

LoE

- Cochrane risk of bias tool and GRADE

GoR

- • Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet

Empfehlungen

Recommendation 1

Systemic therapy for recurrent ovarian cancer is not curative. As such, it is recognized that, to determine the optimal therapy, each patient needs to be assessed individually in terms of recurrence, sensitivity to platinum, toxicity, ease of administration, and patient preference.

Recommendation 2

All patients should be offered the opportunity to participate in clinical trials, if appropriate.

Recommendation 3

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.

Key Evidence for Recommendation 3

- 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].

Recommendation 4

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.
- Cediranib administered during the chemotherapy and maintenance therapy can be considered.
- PolyADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors are recommended for patients with known *BRCA* 1 or 2 mutation (somatic and germline) as maintenance treatment post platinum-based chemotherapy for recurrent disease.
- Niraparib can be considered for patients who are *BRCA* wild-type as maintenance post-platinum-based chemotherapy for recurrent disease.

Qualifying Statements for Recommendation 4

- With the increase in evidence supporting the use of PARP inhibitors in patients with homologous recombination deficiency (HRD) mutations, consideration should be given to testing the *BRCA* status of all women with ovarian cancer at initial diagnosis.
- PARP inhibitors have demonstrated an increase in PFS in patients with *BRCA* mutations without a significant improvement in OS.



<ul style="list-style-type: none">• Women with wild-type <i>BRCA</i> also showed a minor improvement in PFS.
Key Evidence for Recommendation 4
<ul style="list-style-type: none">• 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].• It was shown that in the platinum-sensitive population of the moderate quality ICON6 phase III RCT, PFS for Arm C with cediranib was superior compared with the reference Arm A of platinum-based therapy plus placebo (HR, 0.56; 95% CI, 0.44 to 0.72). Median PFS was 11.0 months in the experimental arm versus 8.7 months in the non-experimental arm [12].• Niraparib significantly prolonged PFS in platinum-sensitive patients when compared with a placebo, in patients with no germline <i>BRCA</i> mutations (HR, 0.45; 95% CI, 0.34 to 0.61; $p < 0.001$) [13].
Interpretation of Evidence for Recommendation 4
<ul style="list-style-type: none">• 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:<ul style="list-style-type: none">○ Serious adverse events (grade 3 to 5): relative risks [RR], 1.53; 95% CI, 1.11 to 2.09○ Grade ≥ 3 hypertension: RR, 21.22; 95% CI, 5.21 to 86.51○ Grade ≥ 3 proteinuria: RR, 12.73; 95% CI, 3.06 to 52.96○ Notably, very wide confidence intervals were shown for both grade ≥ 3 hypertension and proteinuria due to few events in the CT arm (<5 events).• In the ICON6 trial [12], statistically significantly increased risks during the chemotherapy phase for Arms B+C of platinum-based chemotherapy plus cediranib vs. the reference Arm A of platinum-based chemotherapy plus placebo were shown for the following adverse events:<ul style="list-style-type: none">○ Grade ≥ 3 fatigue: RR, 2.11; 95% CI, 1.07 to 4.11○ Grade 3 to 4 diarrhea: RR, 5.94; 95% CI, 1.45 to 24.34○ Grade 3 to 5 hypertension: RR, 3.32; 95% CI, 1.21 to 9.10○ Notably, very wide confidence intervals were shown for grade 3 to 5 diarrhea due to few events in the CT arm (<5 events).

Referenzen

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 endpoints 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.
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.
12. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, Perren TJ, Jayson GC, Rustin GJS, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10023):1066-74.
13. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt AM, Oza A, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-64.
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.
15. 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(13):1302-8.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013 [13].

Scotland; SIGN 135; A national clinical guideline (November 2013 • Revised 2018)

Management of epithelial ovarian cancer

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:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.: Guideline was revised in 2018

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library: 2003-2012; Update: 2017

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
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
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>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.</i>	
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

Empfehlungen

6.3	RELAPSED DISEASE	
6.3.1	SYSTEMIC THERAPY IN RECURRENT OVARIAN CANCER	
	<p>Relapse in ovarian cancer occurs in approximately 75% of patients and is therefore a significant problem, affecting approximately 375 patients a year in Scotland. Relapsed ovarian cancer is incurable but prolonged survival (>1 year) is possible in the majority of patients and improved treatment following relapse has resulted in incremental increases in the overall survival from ovarian cancer.</p> <p>Three systematic reviews, one meta-analysis, and 14 good-quality RCTs of chemotherapy for relapsed ovarian cancer support the use of platinum-based combination chemotherapy (where likely to be tolerated) in platinum-sensitive relapsed disease.¹⁵⁸⁻¹⁷⁵ For platinum-resistant ovarian cancer, the evidence is less clear, with data in some cases derived from small patient subgroups in studies of relapsed ovarian cancer rather than studies which were performed specifically in the platinum-resistant setting.</p>	1 ⁺⁺ 1 ⁺



<p>The results from two systematic reviews including 13 and nine RCTs, respectively, provide good evidence that platinum based combination chemotherapy provides a survival benefit when compared to single agent platinum chemotherapy, although combination therapy was associated with higher rates of adverse events.^{158,160}</p>	1 ⁺⁺
<p>In the setting of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer there is evidence from a large RCT with a low risk of bias that the combination of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLDH) (CD arm) is more tolerable than carboplatin and paclitaxel (CP arm) and that it confers a progression-free survival benefit (median PFS 11.3 months for CD arm v 9.4 months for CP arm; HR=0.823, 95% CI 0.72 to 0.94, p=0.005).¹⁷²</p>	1 ⁺⁺
<p>Trabectedin combined with PLDH improved PFS compared to monotherapy, and increased overall survival compared to topotecan alone. However, this therapy was not as cost effective as paclitaxel or PLDH plus platinum.²²⁰ Monotherapy with PLDH or paclitaxel is cost effective for the treatment of women with platinum-sensitive disease when platinum-based treatment is unsuitable.²²⁰</p>	1 ⁺⁺
<p>Potential toxicities with combination therapy with either paclitaxel or PLDH include myelosuppression, fatigue, nausea, vomiting and palmoplantar erythrodysesthesiae. Treatment with paclitaxel is also associated with alopecia, neuropathy, and arthralgia. Stomatitis has been reported mainly with use of PLDH.²²⁰ The use of platinum combination therapy compared to single-agent platinum depends on patient comorbidity and willingness to accept the additional toxicity, and the pros and cons of each approach should be discussed with the patient.</p>	1 ⁺⁺
<p>In patients with platinum-resistant ovarian cancer, a network meta-analysis identified no significant difference in PFS or OS benefit between PLDH, three-weekly paclitaxel or topotecan monotherapy. This was in line with the findings from the individual trials.²²⁰ NICE reported that paclitaxel or PLDH as monotherapy were cost effective and concluded that either could be recommended for treatment of women with platinum-resistant or refractory ovarian cancer.²²⁰</p>	1 ⁺⁺

<p>A trial of olaparib reported improved PFS of 19.1 months compared to 5.5 months for placebo; HR 0.30 (95% CI 0.22 to 0.41).²²⁴ Twelve-month PFS was 65% in the olaparib group versus 21% placebo, and 43% versus 15% for 24 month survival.²²⁴ Overall survival data at five-year follow up from the Phase II trial showed improved survival compared to placebo, although it was not sufficient to be statistically significant (HR 0.73, 95% CI 0.55 to 0.96 across the patient groups. Median overall survival was 29.8 months with olaparib, compared to 27.8 in the placebo group.²²⁵</p>	1 ⁺⁺
<p>Rucaparib also showed benefit with a PFS of 10.8 months versus 5.4 months with placebo, HR 0.36, 95% CI 0.30 to 0.45.²²²</p>	1 ⁺⁺
<p>In the trial of niraparib PFS was longest in patients with a germline BRCA mutation (PFS 21 months v 5.5 months for placebo, HR 0.27 95% CI 0.17 to 0.41). Overall, for patients in the non-germline BRCA mutation cohort PFS was 9.3 months versus 3.9 months for placebo, HR 0.45 (95% CI 0.34 to 0.61). For patients who were non-germline BRCA with tumours with homologous recombination deficiency the PFS was 21.9 months versus 3.8 months placebo, HR 0.38, 95% CI 0.24 to 0.59.²²³</p>	1 ⁺⁺
<p>Patients reported quality of life to be similar whether on PARP inhibitor or placebo.²²²⁻²²⁴ All three trials reported anaemia as a common serious adverse event.²²²⁻²²⁴ Thrombocytopenia and neutropenia were commonly reported with the use of niraparib, but could be managed with dose reduction.²²³ The trials of olaparib and rucaparib resulted in the death of one patient due to the development of myeloid leukaemia.^{222,224} Another patient in the rucaparib cohort died from treatment-related myelodysplastic syndrome.²²² In the long-term data from the phase II trial of olaparib, three patients developed myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia, one of whom was in the placebo group.²²⁵</p>	1 ⁺⁺
<p>SMC has accepted olaparib for monotherapy for the maintenance treatment of patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian cancer who are in response to platinum-based chemotherapy. Niraparib is accepted for monotherapy for maintenance treatment of patients with platinum-sensitive relapsed non germline BRCA mutation high grade serous epithelial ovarian cancer who are in response to platinum-based chemotherapy (see section 10.4). Niraparib is licensed for this use but SMC advice for the use of niraparib and rucaparib in Scotland is not available.</p>	

A Olaparib monotherapy should be considered for maintenance treatment after response to platinum for patients with relapsed platinum-sensitive *BRCA*-mutated ovarian cancer.

A Niraparib monotherapy should be considered for maintenance treatment after response to platinum for patients with relapsed platinum-sensitive non-germline *BRCA*-mutated ovarian cancer.

References

158. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14(5):195-208.
159. Holloway RW, Grendys EC, Lefebvre P, Vekeman F, McMeekin S. 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, Bojke L, Griffin S, Norman G, Barbieri M, Mather L, 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, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. 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, 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.
163. 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.
164. Gladieff L, Ferrero A, De rauglaudre G, Brown C, Vasey P, Reinthaller A, 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, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatinpegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatinpaclitaxel combination: analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):226-32.
166. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A, Veillard AS, Kimmig R, Dorum A, 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, du Bois A, Reuss A, Kuhn W, Olbricht S, Gropp M, 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, 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.
169. 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.
170. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, 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, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: Enpunkte 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, 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.
173. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, 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, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, 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, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, 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.
176. Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, Downs Jr LS, Geller MA, Carson LF, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):205-9.
177. Balbi G, Piano LD, Cardone A, Cirelli G. Second-line therapy of advanced ovarian cancer with GnRH analogs. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):799-803.
178. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, Lessells A, Stewart M, Young A, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2233-9.
179. Karagol H, Saip P, Uygun K, Caloglu M, Eralp Y, Tas F, et al. The efficacy of tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* 2007;24(1):39-43.
180. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, Vlachos G, Efstathiou E, Grimani I, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology* 2004;66(2):112-7.

181. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, Slomovitz BM, Smith JA, Kavanagh JJ, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):56-9.
182. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams ARW, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: The use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3617-22.
183. Verschraegen CF, Westphalen S, Hu W, Loyer E, Kudelka A, Volker P, et al. Phase II study of cetrorelix, a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):552-9.
184. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3.
185. MacKay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(6):945-52.
186. Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):331-4.
187. Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DPJ, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1040-4.
188. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88(11):2584-9.
189. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996;60(3):412-7.
190. Pectasides D, Fountzilias G, Aravantinos G, Kalofonos C, Efsthathiou H, Farmakis D, et al. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):285-91.
191. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):3-10.
192. Hoskins PJ, Le N, Gilks B, Tinker A, Santos J, Wong F, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based endpoints in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1656-62.
193. Farley J, Brady WE, Vathipadikal V, Lankes HA, Coleman R, Morgan MA, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):134-40.
194. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994;70(2):363-70.
195. Kew F, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6.
196. Geurts SME, de Vegt F, van Altena AM, van Dijck JAAM, Tjan-Heijnen VCG, Verbeek ALM, et al. Considering early detection of relapsed ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(5):837-45.
197. Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J, Albaek J, Svane D, Mirza MR, et al. The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1307-20.
198. Dvoretzky PM, Richards KA, Angel C, Rabinowitz L, Beecham JB, Bonfiglio TA. Survival time, causes of death, and tumor/treatment-related morbidity in 100 women with ovarian cancer. *Hum Path* 1988;19(11):1273-9.
199. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989;64(7):1508-13.
200. Feuer DJ, Broadley KE. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3.
201. Taylor RH. Laparotomy for obstruction with recurrent tumour. *Br J Surg* 1985;72:327.
202. Ketcham AS, Hoyer RC, Pilch YH, Morton DL. Delayed intestinal obstruction following treatment for cancer. *Cancer* 1970;25(2):406-10.
203. Rubin SC, Hoskins WJ, Benjamin I, Lewis JL, Jr. Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34(1):16-9.
204. van Ooijen B, van der Burg ME, Planting AS, Siersema PD, Wiggers T. Surgical treatment or gastric drainage only for intestinal obstruction in patients with carcinoma of the ovary or peritoneal carcinomatosis of other origin. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(5):469-74.
205. Lau PW, Lorentz TG. Results of surgery for malignant bowel obstruction in advanced, unresectable, recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):61-4.
206. Baines M, Oliver DJ, Carter RL. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. A clinical and pathological study. *Lancet* 1985;2(8462):990-3.
207. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3.
208. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. Palliative care formulary. 2nd ed. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 2002.
209. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1):23-34.
210. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000;8(3):188-91.
211. Bizer LS, Liebling RW, Delany HM, Gliedman ML. Small bowel obstruction: the role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery* 1981;89(4):407-13.
212. Koukouras D, Mastronikolis NS, Tzoracoleftherakis E, Angelopoulou E, Kalfarentzos F, Androulakis J. The role of nasogastric tube after elective abdominal surgery. *ClinTer* 2001;152(4):241-4.

213. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(4):223-33.
214. Pelham A, Lee MA, Regnard CBF. Gabapentin for coeliac plexus pain. *Palliat Med* 2002;16(4):355-6.
215. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in adults with cancer. Edinburgh: SIGN; 2008. (SIGN publication no. 106). [cited 30 Sep 2013]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/106/index.html>
216. Healthcare Improvement Scotland. Ovarian Cancer Clinical Quality Performance Indicators. [cited 30 Sep 2013]. Available from url: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/programme_resources/cancer_qpis.aspx
217. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):7-15.
218. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
219. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27(3):219-26.
220. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for treating recurrent ovarian cancer. London: NICE; 2016. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta389>.
221. 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):10703-13.
222. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017.
223. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(22):2154-64.
224. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017.
225. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebocontrolled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(11):1579-89.

3 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)
am 01.07.2020**

#	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	#1 OR #2 OR #3
5	(ovar* OR (fallopian NEXT tube) OR tubal OR (primary AND peritone*) OR (serous NEXT surface NEXT papillary)):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Jul 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw])

	AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
8	((#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms[mh] OR fallopian tube neoplasms[mh] OR peritoneal neoplasms[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Al Hadidi S, Aburahma A, Badami S, Upadhaya S.** PARP (Poly(ADP-Ribose) Polymerase) Inhibitors in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 2018;41(4):226-235.
2. **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: 09.05.2019]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 4-3 Version 4). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/34796/download?token=VMMo6sf3>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) vom 2. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4243/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 - Olaparib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-369/2018-12-06_Geltende-Fassung_Olaparib_D-360.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Rucaparib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-446/2019-08-15_Geltende-Fassung_Rucaparib_D-444.pdf.
6. **Guo XX, Wu HL, Shi HY, Su L, Zhang X.** The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2018;10:2553-2562.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovariakarzinom/Version_4/LL_Ovariakarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-

- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
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. **Ma J, Deng H, Li J, Hu S, Yang Y, Liu S, et al.** Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2019;11:3061-3078.
 11. **Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC, de Almeida DVP, Pimenta JM, Dal Molin GZ, et al.** Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;141:163-173.
 12. **Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, et al.** Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020;87:102040.
 13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. 10.2018. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 06.07.2020]. (SIGN publication; Band 135). URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf.
 14. **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.
 15. **Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al.** The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:83-89.
 16. **Tomao F, Bardhi E, Di Pinto A, Sassu CM, Biagioli E, Petrella MC, et al.** Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status. *Cancer Treat Rev* 2019;80:101909.
 17. **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.
 18. **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.
 19. **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.
 20. **Yi T, Feng Y, Sundaram R, Tie Y, Zheng H, Qian Y, et al.** Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. *Int J Cancer* 2019;145(5):1209-1220.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-179**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Erkrankungs- und Sterberaten des Ovarialkarzinom sind in Deutschland in den letzten 15 Jahren langsam gesunken, dennoch besteht besonders in den fortgeschrittenen Stadien weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der von uns im Folgenden verwendete Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.

- Standard in der systemischen Zweitlinientherapie ist eine erneute Platin-haltige Kombinationstherapie
 - Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die anschließende Erhaltungstherapie ist die Therapie mit einem PARP-Inhibitor oder mit Bevacizumab geeignet.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist die Gabe eines PARP-Inhibitors oder von Bevacizumab.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Standard in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Eine weitere Präzisierung der Fragestellung, z. B. nach Art und Ansprechen vorheriger Erhaltungstherapien, liegt nicht vor.

Stand des Wissens

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. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Patientinnen mit platinempfindlichem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden* [2]:

- Carboplatin/Gemcitabin
- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab**
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab**
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin

* Reihenfolge alphabetisch

**bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie

Durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel konnte das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert werden.

Kontaktdaten						
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)						
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Indikation gemäß Beratungsantrag						
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden						
Da die meisten Patientinnen bereits in der First-Line Therapie eine Anti-VEGF erhalten haben besteht die Option einer Erhaltungstherapie mit PARPi.						
Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, sollte eine Erhaltungstherapie mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib angeboten werden. Daten der Zulassungsstudien zu den PARPi sind in Tabelle 1 zusammengefasst.						
Tabelle 1: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie						
Studiename / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3], Dossier Nutzenbewertung	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,77 n.s. ⁹
	non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,9 vs 9,3 0,45 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,73 n.s.
Ledermann [4, 5, 6]	Alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021
	mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021
Coleman [7, 8]	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8	n.e vs 29,6

Kontaktdaten						
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)						
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Indikation gemäß Beratungsantrag						
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden						
					0,36 p < 0,0001	0,88 n. s.
	mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001	
Aghajanian, 2012 [9]		Placebo	Bevacizumab	484	8,4 vs 12,4 0,484 p < 0,0001	56,4 vs 58,2 0,95 n. s.
Coleman, 2017 [10]		-	Bevacizumab	647	10,4 vs 13,8 0,628 p < 0,001	37,3 vs 42,2 0,829 p = 0,056

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

Wirksamkeit besteht sowohl bei Patientinnen mit BRCA 1/2 Mutationen als auch bei Patientinnen mit Wildtyp (germline).

Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz erfolgen, da direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil fehlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden
Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Von dem og. Vorgehen muss bei Vorliegen von Kontraindikationen oder nicht tolerablen Toxizitäten gegen eine Kombinationschemotherapie, Anti-Angiogenese Antikörper oder PARP Inhibitoren abgewichen werden. Neben dem Alter, Fragilität und Allgemeinzustand wären substanzspezifische zumindest relative Kontraindikationen bei Bevacizumab unter anderem ein nicht kontrollierter Hypertonus, eine frische Embolie oder eine Wundheilungsstörung. Bezüglich der Gabe von Anti-Angiogenese Antikörper oder PARP Inhibitoren müssen diese bei nicht tolerablen Nebenwirkungen ausgesetzt werden.
Andere alternative Erhaltungstherapien existieren zu diesem Zeitpunkt nicht.
Referenzen
<ol style="list-style-type: none">1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 375:2154-2164, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa16113104. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa11055355. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15:852-861, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-16. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1579-1589, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X7. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 390 :1949-1961, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-68. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden
ENGOT-OV16/NOVA Trial. J Clin Oncol 37:2968-2973, 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.02238
9. 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 30: 2039–2045, 2012. DOI:
10. 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 18: 779–791, 2017. DOI:

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden