

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-009 Olaparib

Stand: Februar 2019

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

Olaparib

[Erhaltungstherapie des neu diagnostizierten epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe 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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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:	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	[...] Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. [...]
Carboplatin L01XA02 Carboplatin Bendalis	Carboplatin ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt: 1. fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als: a.) First-line-Therapie b.) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Bendalis	fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Epirubicin L01DB03	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: • fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epirubicin onkovis	
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel HAEMATO	<p>Ovarialkarzinom 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.</p> <p>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>
Treosulfan L01AB02 Ovastat	<p>Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in 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>
Melphalan 01AA03 Melphalan-ratiopharm®	<p>Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [...]</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-009 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
C	Carboplatin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOC	Epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOG	Gynaecological Oncology Group
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
P	Paclitaxel
PL	Placebo
PFS	Progression free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem neu-diagnostizierten fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation: *Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.01.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN und WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1413 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

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

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Ruan G et al., Wu S et al., 2018 [7].

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

Siehe auch: Wu S et al., 2017 [10], Li J et al., 2015 [4], Li X et al., 2015 [5].

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with EOC

Intervention:

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

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- OS, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische LR bis Juni 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (N=4994 Patienten) → The Burger 2010 (GOG-0218) trial included multiple treatment groups (three-arm trial), and to reduce heterogeneity, we recruited only the bevacizumab-throughout group.
- Finally, a total of 4,369 patients were included in the pooled analyses.
- 3 Studien zu Recurrent und 2 Studien zu First-Line (siehe Abbildung)

Charakteristika der Population:

- 3 Studien zu Recurrent und **2 Studien zu First-Line** (siehe Abbildung)
- Relevant im vorliegenden AWG = Studie GOG-0218 (Robert A. Burger et al. 2011) und ICON7 (Timothy J. Perren et al. 2011)

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

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

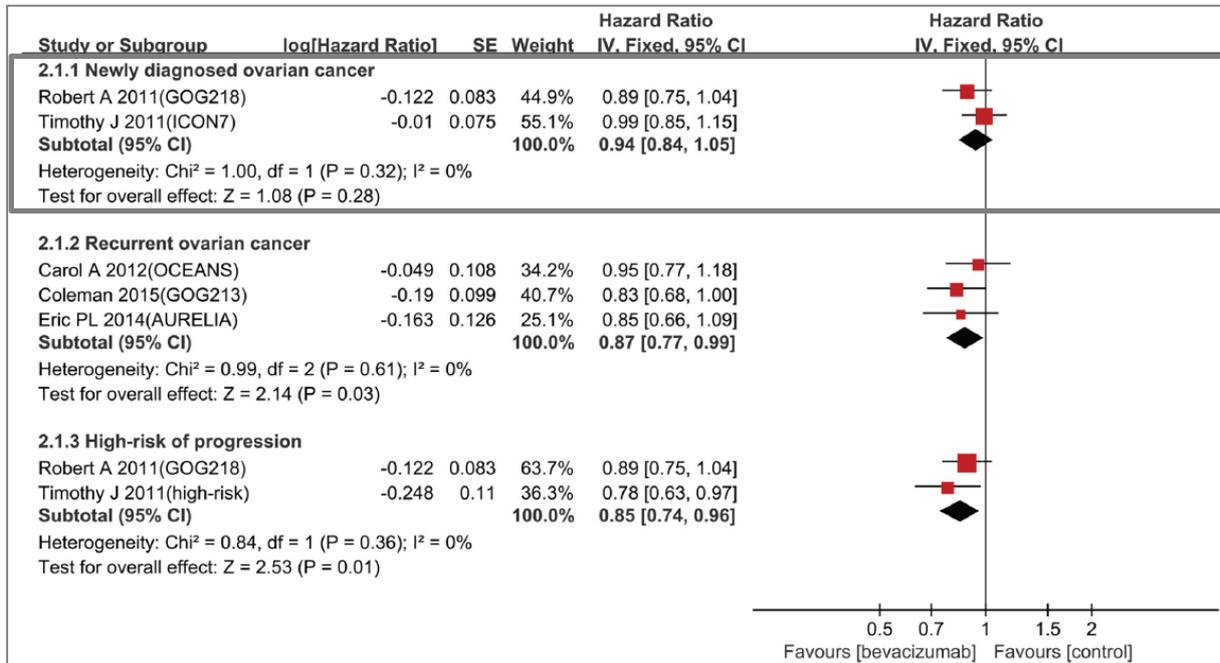
Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

References	Arms	Sample Size	Patient Characteristic	Primary Endpoint	PFS				OS			ORR (%)
					Median (months)	HR	HR, 95% CI	Median (months)	HR	HR, 95% CI		
GOG218	TC+PL	625	Newly diagnosed	PFS	10.3	0.770	0.681-0.870	39.3	0.885	0.750-1.040	NR	
	TC+Bev+Bev(m)	623			14.1			39.7			NR	
ICON7	TC	764	Newly diagnosed	PFS	17.5	0.930	0.830-1.050	58.6	0.990	0.850-1.140	48.0	
	TC+Bev+Bev(m)	764			19.9			58.0			67.0	

Overall Survival



PFS

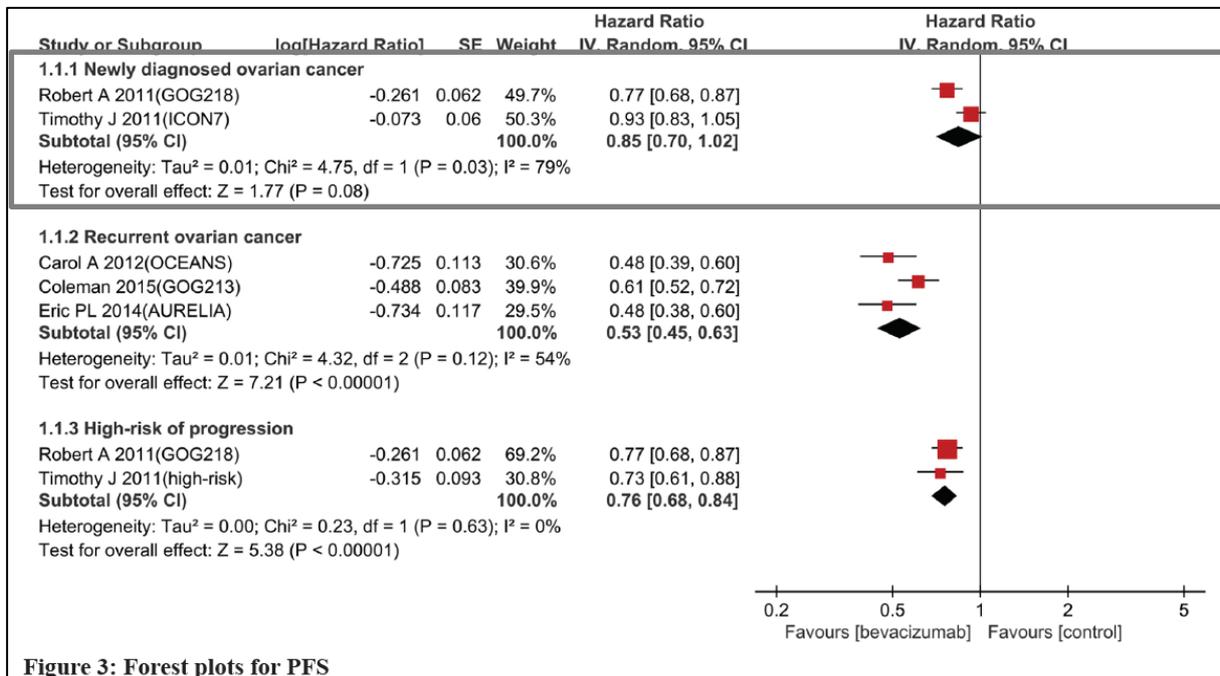


Figure 3: Forest plots for PFS

Anmerkung/Fazit der Autoren

No statistically significant survival benefit was identified in the front-line settings.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [2].

DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 2.1

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [1], Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [3], Staebler A et al., 2017 [9].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 2.1.

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

LoE nach SIGN

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

	Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

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

Empfehlungen

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenes Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence 1++	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [356], NHS TA91 [357], SIGN 135 [358] <u>Primärstudien:</u> [359-370]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [371-373]	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/ Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [367]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [374]. Die Rate an Hämatotoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [369].

Bevacizumab

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [371, 372]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen

signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grad-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [373, 375, 376].

Intraperitoneale Chemotherapie

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [380]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1–2 Zyklen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges. Zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) gibt es derzeit nur Daten aus Phase-II-Studien, in denen heterogene Therapieregime in kleinen Patientinnenkollektiven untersucht wurden. Daher sollten gegenwärtig i.p. Chemotherapie sowie HIPEC/PIPAC nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden.

356. NICE. NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.
357. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. 2005 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA091>.
358. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.
359. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet*, 1998. 352(9140): p. 1571-6.
360. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*, 2002. 360(9332): p. 505-15.
361. McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1996. 334(1): p. 1-6.
362. Muggia, F.M., et al., Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(1): p. 106-15.
363. Neijt, J.P., et al., Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(17): p. 3084-92.
364. Piccart, M.J., et al., Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(9): p. 699-708.
365. West, R.J. and S.F. Zweig, Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1997. 18(5): p. 343-8.
366. Ozols, R.F., Chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1999. 26(6 Suppl 18): p. 34-40.
367. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol*, 1999. 10 Suppl 1: p. 35-41.
368. Aabo, K., et al., Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer*, 1998. 78(11): p. 1479-87.
369. du Bois, A., et al., A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(17): p. 1320-1329.
370. Ozols, R.F., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3194-200.
371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83.
372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96.
373. Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 928-36.

Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien vor (siehe 8.6.)	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [371, 372, 397-404]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [371, 372, 397-404].

Einzig für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.6.).

371. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83.

372. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96

397. Lambert, H.E., et al., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*, 1997. 8(4): p. 327-33.

398. Sorbe, B., et al., Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. *ASCO*, 1996.

399. Mei, L., et al., Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. CD007414.

400. Berek, J., et al., Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(3): p. 418-25.

401. Pecorelli, S., et al., Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4642-8.

402. Penson, R.T., et al., Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28(1): p. 154-9.

403. Pomel, C., et al., Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. *CHIPOVAC study. Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(6): p. 589-93.

404. Hess, L.M., et al., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*, 2010. 116(22): p. 5251-60.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [8].

Management of epithelial ovarian cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

2003 bis 2012

LoE

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Expert opinion

GoR

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

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

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

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

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

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

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

Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D Evidence level 3 or 4; *or*

Extrapolated evidence from studies rated as 2+

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

Sonstige methodische Hinweise

- *Suche und Auswahl der Literatur nicht vollständig dargelegt*
- *Col nur auf Anfrage einsehbar*
- *Ableitung der Empfehlungen und Konsensprozesse unklar*

Empfehlungen

6.2.6 Maintenance Therapy

For advanced ovarian cancer, maintenance cytotoxic chemotherapy should not be given following standard first line chemotherapy. (GoR: A)

A systematic review including six RCTs of 902 women included a meta-analysis of four RCTs (n=479) of maintenance chemotherapy after complete response to first line platinum and paclitaxel which showed no benefit to overall survival from topotecan, anthracyclines or

platinum.¹⁵⁴ An additional RCT including 296 women with advanced ovarian cancer who had achieved a complete response to first line platinum-paclitaxel chemotherapy, showed a statistically significant benefit to median PFS of eight months (22 compared with 14 months, $p=0.006$) but no benefit to overall survival when 12 cycles of maintenance paclitaxel (135 mg/m², q 21d) compared to three cycles were given following a complete response to primary platinum/paclitaxel (median OS 53 months v 48 months, respectively, $p=0.34$). There was a higher incidence of grade 2 (23% v 15%) and 3 (6% v 1%) neuropathy, and grade 3 pain (4% v 1%) in the 12-cycle treatment arm.¹⁵⁵ In contrast another study of six cycles of paclitaxel (175mg/m²) after a complete response showed no difference in PFS or OS.¹⁵⁶

Continued maintenance therapy with bevacizumab following first line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab has been shown to delay progression and the use of continued maintenance therapy with other biological agents is under investigation in clinical trials.

1++

154. Mei L, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9.

155. Markman M, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):195-8.

156. Pecorelli S, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4642-8.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [6].

Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer

Version 2.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literatursuche

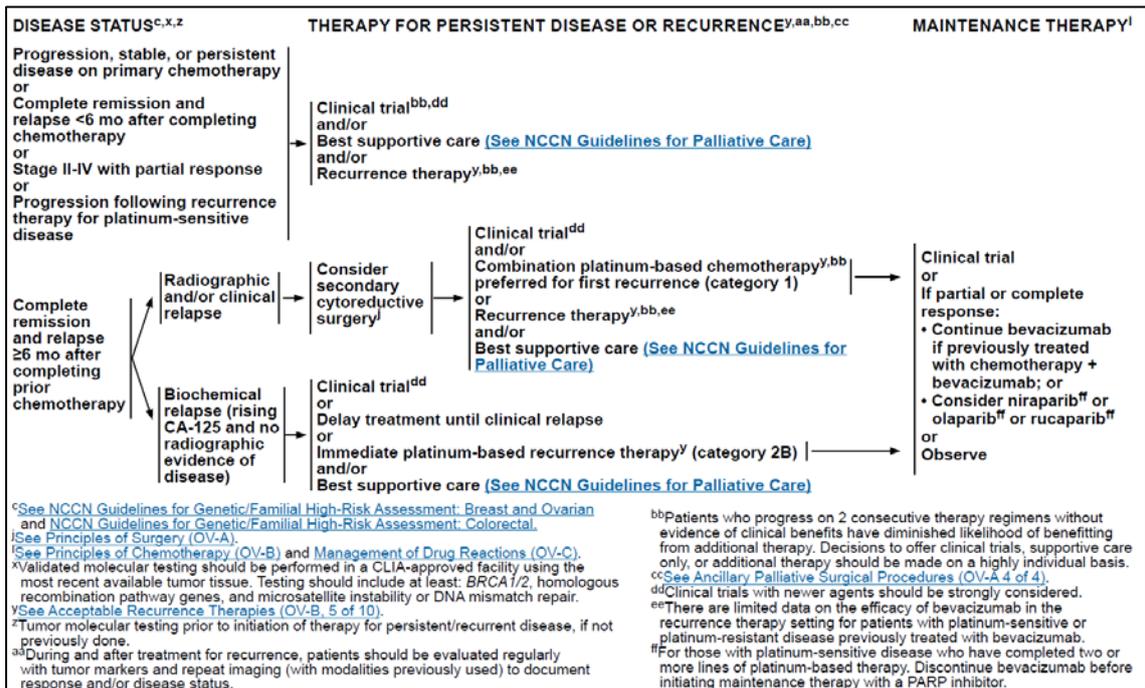
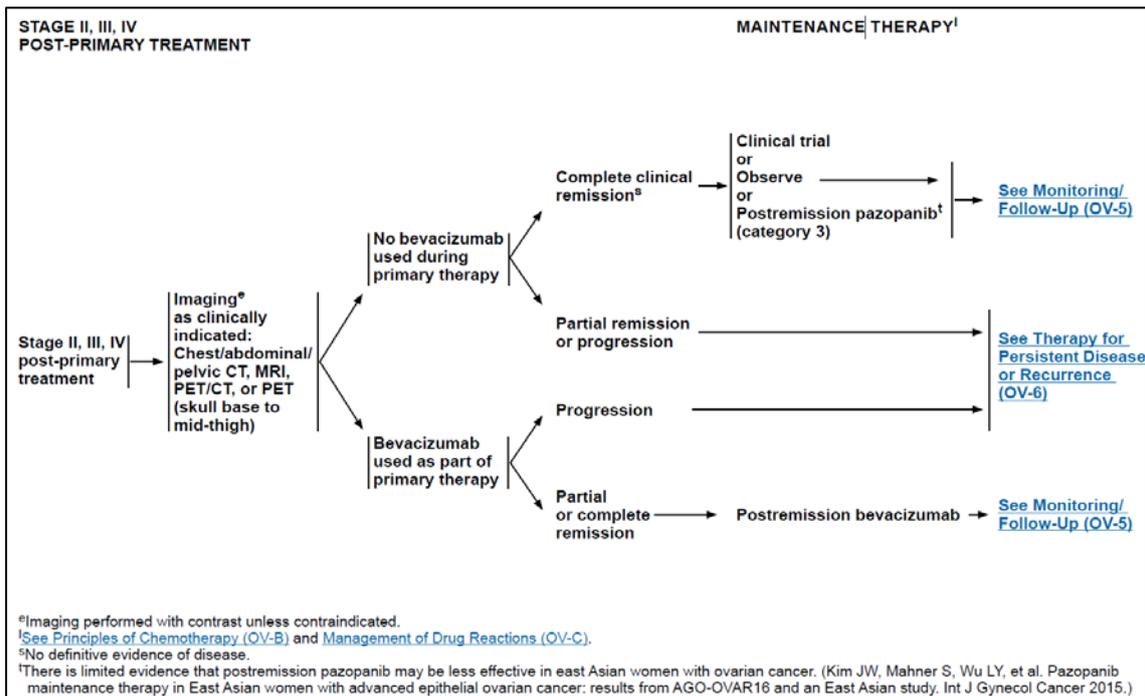
LoE und GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus
Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)





PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^k			
	Cytotoxic Therapy (In alphabetical order) [*]		Targeted Therapy [*]
Preferred Agents	Platinum-Sensitive Disease^{l,m} Carboplatin/gemcitabine ² Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab ^{n,o,p,3} Carboplatin/liposomal doxorubicin ⁴ Carboplatin/paclitaxel ⁵ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^{l,n,o,p,6} Cisplatin/gemcitabine ⁷	Platinum-Resistant Disease Docetaxel ⁸ Etoposide, oral ⁹ Gemcitabine ^{10,11} Liposomal doxorubicin ^{10,11} Liposomal doxorubicin/bevacizumab ^{n,o,12} Paclitaxel (weekly) ¹³ ± pazopanib ¹⁴ Paclitaxel (weekly)/bevacizumab ^{n,o,12} Topotecan ^{15,16} Topotecan/bevacizumab ^{n,o,12}	Single Agents Bevacizumab ^{n,o,17,18} Olaparib ^{9,19} Rucaparib ^{r,20}
	<p>*NOTE: For LCOH, all regimens are category 2A unless indicated.</p> <p style="text-align: center;">Other Potentially Active Recurrence Therapies on OV-B (6 of 10)</p> <p style="text-align: center;">Useful in Certain Circumstances Recurrence Therapies on OV-B (7 of 10)</p>		
<p>^lChemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).</p> <p>^kPatients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. <i>Int J Gyn Ca</i> 2011;21:58-65.) Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.</p> <p>^lIn general, the panel would recommend combination, platinum-based regimens for platinum-sensitive recurrent disease based on randomized trial data, especially in first relapses.</p> <p>^mPlatinum-based combination therapy should be considered for platinum-sensitive recurrences.</p>		<p>ⁿThere are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.</p> <p>^oContraindicated for patients at increased risk of GI perforation.</p> <p>^pIf response after chemotherapy, bevacizumab can be continued as maintenance therapy until disease progression or unacceptable toxicity. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.</p> <p>^qFor patients with deleterious germline <i>BRCA</i>-mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more lines of chemotherapy.</p> <p>^rFor patients with deleterious germline and/or somatic <i>BRCA</i> mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy.</p>	

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Maintenance Therapies for Epithelial (including LCOH)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer		
	Regimens ^a	Recommended Use
Useful in certain circumstances	Pazopanib ^y (category 3)	Single-agent maintenance therapy if complete clinical remission following primary therapy for stage II-IV disease, if no prior bevacizumab
	Bevacizumab ^{n,o}	May be continued as a single-agent maintenance therapy if used previously as part of a combination therapy, if partial or complete remission following: <ul style="list-style-type: none"> • Primary therapy for stage II-IV disease; or • Recurrence therapy for platinum-sensitive disease
	Niraparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Olaparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
	Rucaparib ^x	Single-agent maintenance therapy if platinum-sensitive disease with partial or complete response following two or more lines of platinum-based therapy
<p style="text-align: right;">Continued</p> <p>^aSee Discussion for references.</p> <p>^lChemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).</p> <p>ⁿThere are limited data on the efficacy of bevacizumab in the recurrence therapy setting for patients with platinum-sensitive or platinum-resistant disease previously treated with bevacizumab.</p> <p>^oContraindicated for patients at increased risk of GI perforation.</p> <p>^xDiscontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.</p> <p>^yThere is limited evidence that postremission pazopanib may be less effective in east Asian women with ovarian cancer. (Kim JW, Mahner S, Wu LY, et al. Pazopanib maintenance therapy in East Asian women with advanced epithelial ovarian cancer: results from AGO-OVAR18 and an East Asian study. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2018;28:2-10.)</p>		



Recommendations after primary treatment

Options for the management of patients with advanced-stage (stages II–IV) disease who are in complete clinical remission after their initial therapeutic regimen include observation alone, a clinical trial, or postremission systemic therapy (category 2B)²⁵⁶ (see the NCCN Guidelines for Epithelial Ovarian Cancer). The NCCN Panel recommends postremission paclitaxel or pazopanib (category 2B) for management of stage II to IV disease (see *Postremission Therapy* in this Discussion).²⁵⁹ As previously described, postremission paclitaxel or pazopanib prolong PFS when administered following initial chemotherapy. If used, the recommended paclitaxel regimen is 135 to

175 mg/m² every 4 weeks for 12 cycles.²⁵⁶ Note that complete clinical remission is defined as no definitive evidence of disease.^{293,294}

Use of maintenance bevacizumab (category 2B) is discussed in an earlier section and has been shown to modestly increase PFS when administered following initial chemotherapy that included bevacizumab (see *Anti-Angiogenesis Agents* in this Discussion). Maintenance bevacizumab is not recommended for patients who did not receive a primary treatment regimen containing bevacizumab.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2019) am 18.01.2019

#	Suchfrage
1	[mh "ovarian neoplasms"] explode all trees
2	[mh "fallopian tube neoplasms"] explode all trees
3	[mh "peritoneal neoplasms"] explode all trees
4	(ovar* or ("fallopian tube" or tubal) or (primary and peritone*) or "serous surface papillary"):ti,ab,kw
5	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw
6	#4 and #5
7	#1 or #2 or #3 or #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.01.2019

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	carcinoma, ovarian epithelial[mh]
3	ovar*[tiab] OR ("fallopian tube"[tiab] OR tubal[tiab]) OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR "serous surface papillary"[tiab]
4	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]
5	#3 AND #4
6	#5 AND (treatment*[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 treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR treat*[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] 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 studies[pt] OR validation studies[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

#	Suchfrage
	<p> 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]))))) </p>
9	((#8) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.01.2019

#	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]
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 ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Leitlinienreport_2.1.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version-2-1/LL_OvCA_OL_Langversion_2.1.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 3.01 (Konsultationsfassung) [online]. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Oktober 2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.01.pdf.
4. **Li J, Zhou L, Chen X, Ba Y.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol 2015;17(9):673-683.
5. **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.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer; Version 2.2018 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 24.01.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
7. **Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehouli J, Sun P.** The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:521-528.
8. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. 10.2018. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 22.01.2019]. (SIGN publication; Band 135). URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf.

9. **Staebler A, Mayr D.** Update der S3-Leitlinie für maligne Ovarialtumoren 2016: Rolle der Pathologie in Diagnostik, Therapie und Nachsorge epithelialer Tumoren. Pathologie 2017;38(4):331-344.
10. **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.