

**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-178 Niraparib

Stand: August 2020

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

Niraparib

[als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener platinbasierter Erstlinientherapie des fortgeschrittenen 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“ Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv - für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie
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	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
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®	Erwartetes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Zejula wird als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien- Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.
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. [...] <u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet. Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.
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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Epirubicin L01DB03 Onkovis	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Etoposid L01CB01 Vepesid®	VEPESID K ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.
Melphalan 01AA03 Melphalan- ratiopharm®	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.
Olaparib L01XX46 Lynparza®	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. - [...]
Paclitaxel L01CD01 generisch	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. [...]
Treosulfan L01AB02 Ovastat®	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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-178 (Niraparib)

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

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	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Referenzen	26

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
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
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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-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 1597 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 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Olaparib**

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Juni 2019):

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.

Erwachsene 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

Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Ruscito I et al., 2020 [9].

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). Results were also for patients' germline versus somatic BRCA status or Homologous Recombination Deficiency (HRD) status.

Qualität der Studien:

	SELECTION BIAS	PERFORMANCE BIAS	DETECTION BIAS	ATTRITION BIAS	REPORTING BIAS	OTHER BIAS
MOORE 2018	+	+	+	+	+	+

+ Low risk of Bias; - High Risk of Bias; ? Unclear risk of Bias

Studienergebnisse:

PARPi in first-line maintenance

Parp-inhibitors vs placebo

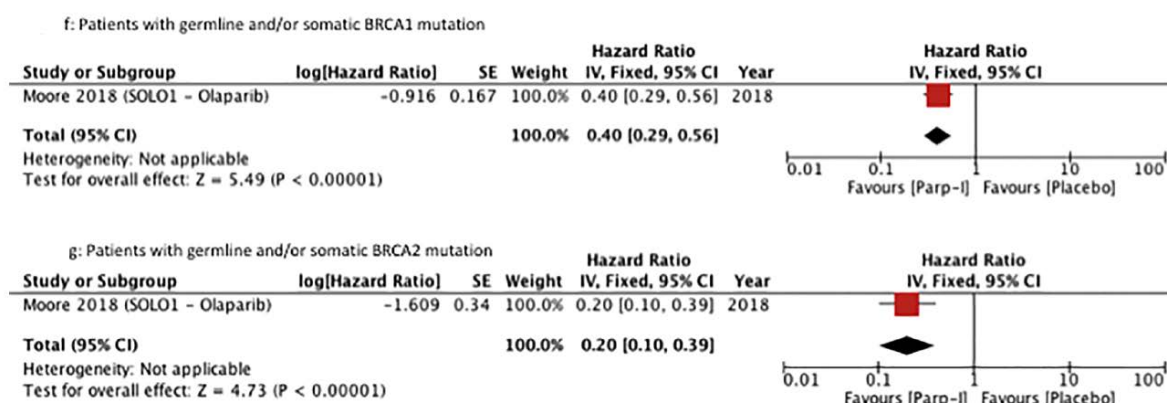


Fig. 5. Primary OC setting. Parp-Inhibitors vs Placebo. PFS.

Adverse events

- Parp-inhibitors vs placebo
 - o 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).

[5] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495–505.

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

Auswertung zu Sicherheitsendpunkten erfolgte für alle AM (auch nicht-zugelassene) und alle Therapielinien

Subgruppen-Analyse zu Sicherheitsendpunkten erfolgte zusätzlich mit Studien mit nicht zugelassenen AM.

Paoletti X et al., 2020 [7].

Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To formally assess PFS measured by RECIST and combined GCIG criteria as a potential surrogate end point of overall survival, the GCIG meta-analysis group launched a prospectively planned pooled analysis of data from 11 029 individual patients (individual patient data [IPD]) and 17 randomized clinical trials of first-line therapy (initial treatment, intensification treatment, or maintenance treatment) in advanced ovarian cancers.

Methodik

Population:

- advanced ovarian cancer

Intervention vs. Komparator:

- Investigational treatments considered were initial, maintenance, and intensification therapy that consisted of agents delivered at higher dose and/or frequency compared with that in the control arm

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE from January 1, 2001, through September 25, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 trials (n=11029), 5 studies, 23, 27, 31, 34, 35 maintenance treatment

Charakteristika der Population:

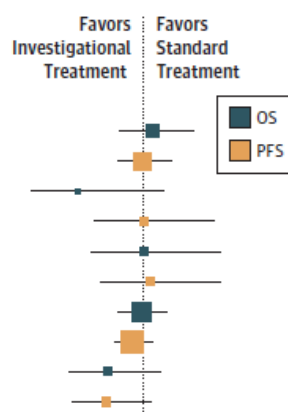
Source (Trial Name)	Investigational Regimen (No. of Patients)	Standard Regimen (No. of Patients)	Assessment of Progression ^a	Standard Arm, No. of Patients	Investigational Arm, No. of Patients	First Inclusion Date	Follow-up, Median (IQR), y	Median OS, y	Median PFS, y
Maintenance									
Vergote et al, ³⁴ 2014 (EORTC-55041)	Erlotinib hydrochloride (420)	Observation (415)	Clinical CA125 level (confirmation with CT)	412	419	2005	4.3 (3.8-4.8)	4.6	1.0
Hirte et al, ²³ 2006 (CCTG-OV.12)	Tanomastat (122)	Placebo (121)	Clinical CA125 level (confirmation with CT)	121	122	1998	0.9 (0.6-1.3)	NR	0.9
Reyners et al, ³¹ 2012 (DoCaCel)	Docetaxel, carboplatin, and celecoxib (97)	Docetaxel and carboplatin (99)	GCIG criteria	99	97	2003	4.1 (2.6-5.7)	2.9	1.2
Oza et al, ²⁷ 2015 (MRC-ICON7)	Bevacizumab (764)	Standard chemotherapy (764)	GCIG criteria	764	764	2006	4.6 (4.2-5.1)	4.8	1.6
Mannel et al, ³⁵ 2011 (GOG-0175)	Low-dose paclitaxel (274)	Observation (268)	GCIG criteria	268	274	1998	11.6 (8.5-13.7)	NR	NR

Qualität der Studien:

Items	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Follow-up quality (Kaplan-Meier inverse d)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) for OS / PFS	Incomplete outcome data (attrition bias)	Other bias
EORTC-55041	-	-	-	+	-/+	-	
CCTG-OV.12	-	-	-	-	-/+	-	
DoCaCel	-	?	-	+	-/+	-	
MRC-ICON7	-	-	-	+	-/+	-	
GOG-0175	-	-	-	+	-/+	-	

Studienergebnisse:

Study	Investigational Treatment, No.		Standard Treatment, No.		HR (95% CI)
	Events	Patients	Events	Patients	
Maintenance					
EORTC-55041	201	419	184	412	1.05 (0.86-1.29)
EORTC-55041	318	419	307	412	0.99 (0.85-1.16)
CCTG-OV.12	17	122	26	121	0.61 (0.34-1.12)
CCTG-OV.12	67	122	64	121	1.00 (0.71-1.41)
DoCaCel	52	97	63	99	1.00 (0.69-1.45)
DoCaCel	71	97	74	99	1.04 (0.75-1.45)
MRC-ICON7	362	764	352	764	0.99 (0.85-1.14)
MRC-ICON7	554	764	526	764	0.93 (0.83-1.05)
GOG0175	59	274	75	268	0.79 (0.56-1.10)
GOG0175	81	274	100	268	0.78 (0.58-1.04)



23. Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR, et al. A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Gynecol Oncol.* 2006; 102(2):300-308. doi:10.1016/j.ygyno.2005.12.020

27. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al; ICON7 trial investigators. 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):928-936. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8

31. Reyners AK, de Munck L, Erdkamp FL, et al; DoCaCel Study Group. A randomized phase II study investigating the addition of the specific COX-2 inhibitor celecoxib to docetaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for stage IC to IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube or primary peritoneal carcinomas: the DoCaCel study. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2896-2902. doi:10.1093/annonc/mds107
34. Vergote IB, Jimeno A, Joly F, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):320-326. doi:10.1200/JCO.2013.50.5669
35. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel ×3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):89-94. doi:10.1016/j.ygyno.2011.03.013

Anmerkung/Fazit der Autoren

Progression-free survival cannot be validated as a strict surrogate of OS for assessing treatment effects in randomized clinical trials of first-line treatments of advanced ovarian cancers. Our findings support the GCIIG Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference statement that OS is the preferred primary end point for first-line clinical trials with or without a maintenance component,³ but we recognize the practical challenges and the potential for confounding factors such as crossover and long postprogression survival. [...]

Kommentare zum Review

Zum Teil Einschluss von Studien mit nicht-zugelassenen AM.

Es werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu OS und PFS dargestellt.

Wu S et al., 2017 [13], + Li X et al., 2016 [4], Miao H et al., 2017 [6], Staropoli N et al., 2016 [11], Wang H et al., 2018 [12], Li Y et al., 2016 [5].

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

Fragestellung

This meta-analysis was updated with results from a new trial and final data to reassess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in ovarian cancer (OC).

Methodik

Population:

- women with ovarian cancer

Intervention:

- chemotherapy plus bevacizumab

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2016: PubMed, EMBASE, Web of Science and Central

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (N=4994 Patienten)

Charakteristika der Population:

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

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	

Qualität der Studien:

Carol A. 2012(OCIAN8)	Coleman 2015(GOG218)	Eric PL 2014 (AURELIA)	Robert A.2011(GOG218)	Timothy J.2011(ICON7)
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+
+	+	+	?	+

Random sequence generation (selection bias)

Allocation concealment (selection bias)

Blinding of participants and personnel (performance bias)

Blinding of outcome assessment (detection bias)

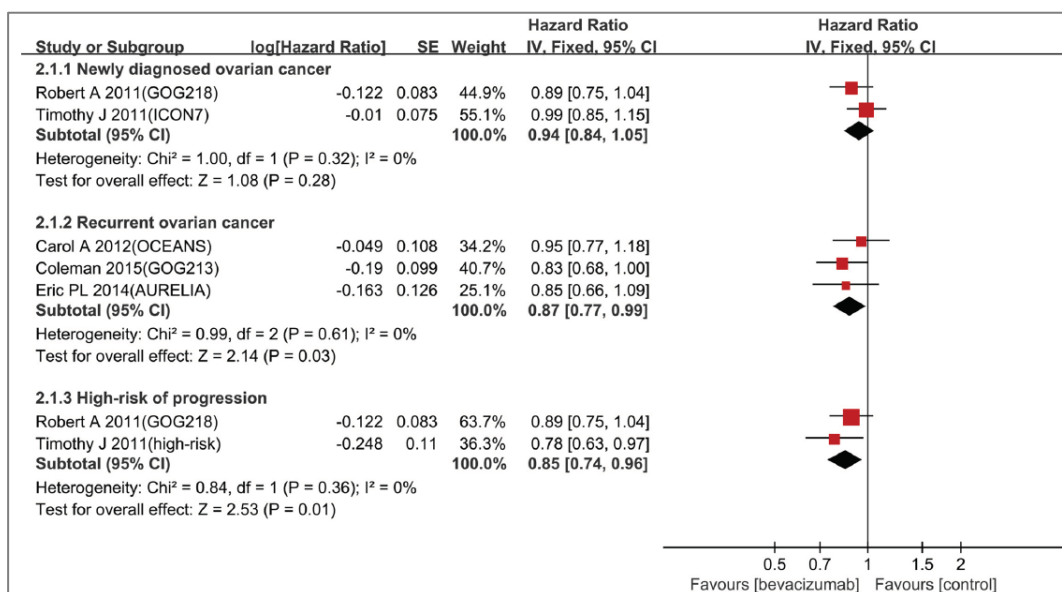
Incomplete outcome data (attrition bias)

Selective reporting (reporting bias)

Other bias

Studienergebnisse:

Overall Survival



PFS

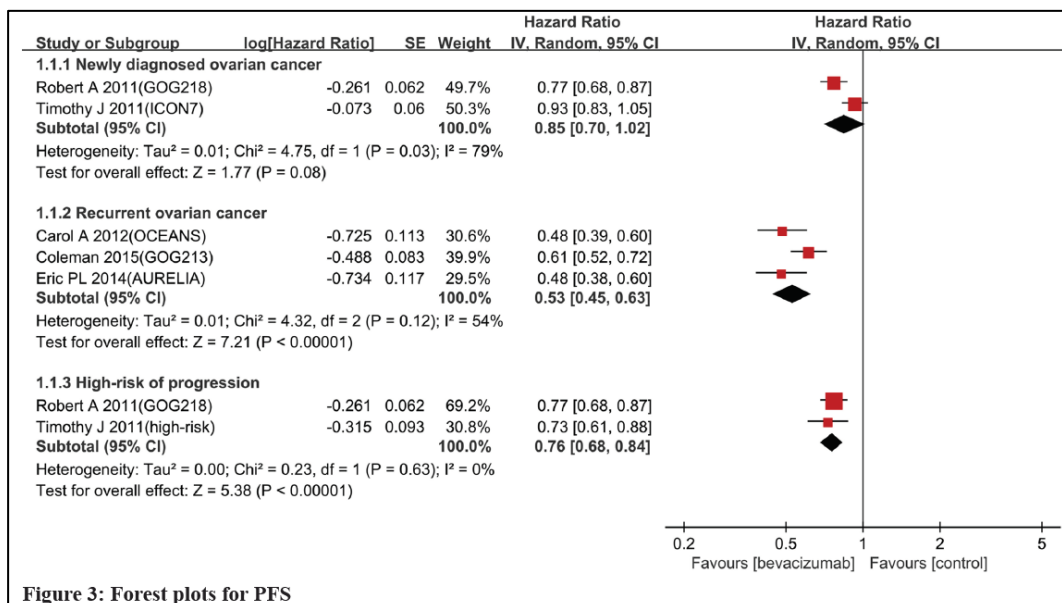


Figure 3: Forest plots for PFS

Anmerkung/Fazit der Autoren

In newly diagnosed ovarian cancer, the overall population had no statistical survival benefit according to the two trials, ICON7 and GOG-218. Remarkably, in patients with a high risk of progression, the evidence implies that bevacizumab confers a survival benefit. The addition of bevacizumab to first-line treatment in ovarian cancer would be a good option for patients with poor prognoses, such as stage III or IV patients after debulking surgery. However, the survival benefit of bevacizumab in high-risk patients was concluded from subgroup analysis.

Qu CP et al., 2017 [8].

Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

Ovarian cancer (OC) is the 5th leading cause of cancer-related deaths around the world, and several chemotherapy regimens have been applied in the treatment of OC. We aim to compare toxicities of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer (AOC) using network meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients with advanced ovarian cancer (AOC) aged 19 to 84 years

Intervention und Komparator:

- paclitaxel+carboplatin (PC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) +Carboplatin, Carboplatin, Gemcitabine +Carboplatin, Paclitaxel, PC+Epirubicin, PC+Topotecan and Docetaxel+Carboplatin

Endpunkt:

- anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, fatigue, and diarrhea

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, and EMBASE was performed up to November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Eventually, 13 eligible RCTs,[21–33] published between 2004 and 2015, were included for this network metaanalysis (n= 7841 patients)

Charakteristika der Population:

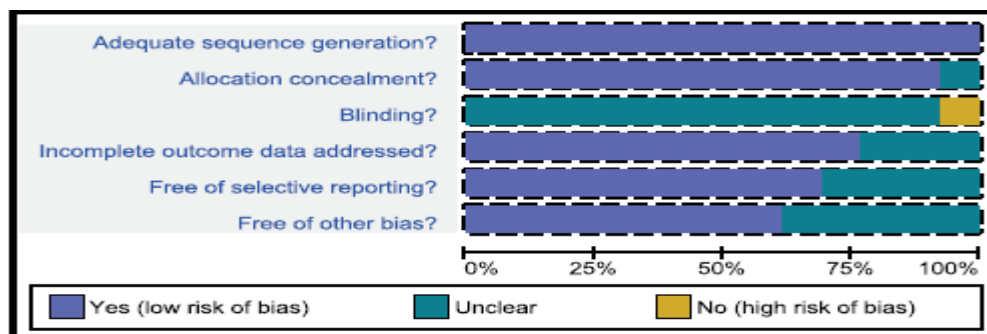
Table 1

The baseline characteristics for included studies.

First author	Year	Country	Interventions		Total	Number		Age (y)	
			T1	T2		T1	T2	T1	T2
Mahner et al	2015	Germany	A	B	259	128	131	63 (27–82)	60 (30–80)
Lortholary et al	2012	France	A	E	108	51	57	60 (43–77)	60 (30–80)
Lindemann et al	2012	Norway	A	F	887	442	445	80 (25–80)	57 (28–79)
Gladieff et al	2012	France	A	B	344	183	161	60 (30–80)	60 (24–82)
Gordon et al	2011	USA	A	D	831	414	417	60 (22–86)	60 (22–84)
Pujade-Lauraine et al	2010	France	A	B	973	507	466	61 (27–82)	65 (24–82)
Bolis et al	2010	Italy	A	G	326	170	156	57.4 ± 10.2	58.7 ± 9.4
Alberts et al	2008	USA	B	C	61	31	30	66.9 (43–87)	62.5 (31–80)
Mori et al	2007	Japan	A	H	29	16	13	54.9	57.7
Pfisterer et al	2006	Germany	A	G	1308	650	658	60 (20–81)	60 (20 – 81)
du Bois et al	2006	Germany	A	F	1282	635	647	58 (22–79)	60 (21–79)
Pfisterer et al	2005	Germany	D	C	356	178	178	56.5 (21–81)	58.1 (36–78)
Vasey et al	2004	UK	A	H	1077	538	539	59 (19–84)	59 (21–85)

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=pegylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse

SUCRA values of 11 treatment modalities under 6 endpoint outcomes.

Treatments	SUCRA values						
	Anaemia	Febrile neutropenia	Thrombocytopenia	Nausea	Diarrhea	Vomiting	Fatigue
A	0.621	0.554	0.649	0.660	0.646	0.595	0.579
B	0.409	0.639	0.356	0.381	0.846	0.300	0.687
C	0.761	0.691	0.799	0.957	NA	0.405	0.520
D	0.220	0.170	0.196	0.604	NA	0.605	0.383
E	0.924	0.784	0.834	NA	NA	0.615	0.623
F	NA	0.276	NA	0.231	0.488	0.509	NA
G	0.349	0.880	0.471	0.767	0.730	0.743	0.621
H	0.770	NA	0.696	0.380	0.292	0.711	0.586

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=pegylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

- Pairwise meta-analysis and network meta-analysis results showed that the toxicity of PC chemotherapy regimen was lower than that of the other 7 chemotherapy regimens.

- Generally, the incidence hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin, and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of non-hematologic toxicity for AOC patients.
 - o The lowest SUCRA value of the incidence of fatigue (38.3%), anemia (22.0%), febrile neutropenia (17.0%), and thrombocytopenia (19.6%) was gemcitabine+carboplatin chemotherapy regimen. Besides, the PC+epirubicin chemotherapy regimen achieved the lowest SUCRA value of the incidence of nausea (23.1%). However, the PLD+carboplatin regimen showed lower SUCRA value of vomiting (30.0%) and the docetaxel+carboplatin regimen had lower SUCRA value of diarrhea (29.2%) than other regimens.
 - o Generally, the incidence of hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of nonhematologic toxicity for AOC patients.

[22] Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23:346–52.

[23] Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)—a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613–9.

[24] DiarrheaGladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, 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;23:1185–9.

[25] Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:479–85.

[26] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323–9.

[27] Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III–IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905–12.

[28] Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008;108:90–4.

[29] Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, et al. A pilot study of docetaxel carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in Japanese patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:205–11.

[30] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036–45.

[31] du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127–35.

[32] Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(suppl 1):36–41.

[33] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1682–91.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study clearly demonstrated that the PLD+ carboplatin chemotherapy regimen exerts the highest toxic effects in hematologic on patients with AOC, and it is clinically significant for the future clinical medication and therapy development.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2,3].

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

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
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++	Leitlinien: NICE 2011 [386], NHS TA91 [387], SIGN 135 [388] Primärstudien: [389-400]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [401-403]	

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 [397]. 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) [404]. Die Rate an Hämatoxizität 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 [399].

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 [401, 402]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [403, 405, 406].

386. 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>.

387. 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>.

388. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.

389. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>

390. International Collaborative Ovarian Neoplasm, G., *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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>

391. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>

392. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>

393. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>
394. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>
395. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378150>
396. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer*. Semin Oncol, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10892576>
397. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219451>
398. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836481>
399. 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.
400. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>
401. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>
402. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2484-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>
403. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>
405. Burger, R.A., et al., *Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(1): p. 21-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656>
406. Stark, D., et al., *Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(3): p. 236-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>

Vorgehen bei BRCA-Mutation

8.7.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> Moore et al. NEJM 2018 [411] *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor	

Im Rahmen einer randomisierten Studie (Solo-1) [411] zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin / Paclitaxel in der Firstline-Therapie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des PARP-Inhibitors das Risiko eines Progresses oder Tod 70 % geringer war als in der Placebo-Gruppe. Die Rate an progressionsfreien Patientinnen betrug nach 3 Jahren 60 % vs. 27 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0.30, 95 % Konfidenzintervall, 0.23 bis 0.41, $p < 0.001$). Das Nebenwirkungsprofil war dem der bekannten Rezidivtherapiestudien vergleichbar und zur Lebensqualität fand sich kein Unterschied. Abschließende Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht verfügbar.

Die Anwendung einer Erhaltungstherapie mit Olaparib führt zu einer substanziellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einem um 70 % geringeren Risiko eines Progresses oder an der Krankheit zu versterben und sollte daher allen Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation angeboten werden.

411. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(26): p. 2495-2505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>

8.6. Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
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 und Behandlungen mit PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6 und 7.)	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [401, 402, 431-438]	

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 [401, 402, 431-438].

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

Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligen Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [266, 308, 325, 333, 439-456].

401. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>
402. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>
431. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>
432. Sorbe, B., et al., Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. *ASCO*, 1996. LLSynopse 5.5.1.1_Australien
433. Mei, L., et al., Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. CD007414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824860>
434. Berek, J., et al., Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(3): p. 418-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075271>
435. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>
436. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917843>
437. 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. *CHIOVAC study. Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(6): p. 589-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466507>
438. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665885>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013 [10].

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

BIOLOGICAL THERAPIES

Two RCTs have investigated the benefit of the addition of bevacizumab, a humanised monoclonal antibody, to vascular endothelial growth factor A (VEGF), to carboplatin and paclitaxel.^{146,147} The GOG 218 study was a double-blind, placebo-controlled study of 1,873 patients with untreated stage III and IV disease (including 66% with stage IIIC and >1 cm residual disease or stage IV) and randomised between carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m²) for six cycles plus bevacizumab 15 mg/kg during cycles 2–6 and placebo during cycles 7–22 or carboplatin and paclitaxel for six cycles plus bevacizumab during cycles 2–22.¹⁴⁶ A limitation of this study was the change of the primary end point from OS to PFS as maintenance of the blinding after progression was not considered acceptable. Therefore, postprogression therapy was not controlled, so many patients crossed over to receive bevacizumab, affecting the integrity of OS data. There was no difference in PFS between the control group and bevacizumab initiation group but there was a statistically significant improvement in PFS for the group who received bevacizumab throughout (median 10.3 v 14.1 months, HR=0.717, 95% CI 0.625 to 0.824, p<0.001).

1++

The ICON 7 study included 1,528 women with high-risk stage I-IIa and advanced stage IIb or IV epithelial ovarian cancer (9% had high risk early-stage disease, 70% had stage IIIC or IV ovarian cancer and 30% had stage IIIC >1 cm residual disease or stage IV). Patients were randomised between carboplatin (AUC, 5 or 6) and paclitaxel (175 mg/m²), given every three weeks for six cycles, or to this regimen plus bevacizumab (7.5 mg/kg), given concurrently every three weeks for five or six cycles and continued for 12 additional cycles or until progression of disease. There was a small but statistically significant improvement in PFS in the whole population (restricted mean at 42 months was 22.4 months without bevacizumab v 24.1 months

1++

with bevacizumab p=0.04). In the women with stage IIIC and >1 cm residual disease or stage IV, the benefit was greater (PFS, restricted mean, at 42 months of 14.5 months v 18.1 months with respective median overall survival of 28.8 and 36.6 months; HR for death in the bevacizumab group of 0.64, 95% CI 0.48 to 0.85, p=0.002). Bevacizumab was associated with significantly higher rates of bleeding (mainly grade 1 mucocutaneous bleeding), hypertension of grade 2 or higher (18% with bevacizumab v 2% with standard therapy), thromboembolic events of grade 3 or higher (7% with bevacizumab v 3% with standard therapy), and gastrointestinal perforations (occurring in 10 patients in the bevacizumab group v three patients in the standard-therapy group). Quality of life scores did not differ between groups in either study.¹⁴⁷

1++

The addition of bevacizumab during and after chemotherapy, at both 7.5 mg/kg and 15 mg/kg, prolongs PFS and the benefit is greater in women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit varies over time with maximal benefit in the ICON 7 trial at 12 months and in the GOG 218 trial at 15 months, disappearing by 24 months.^{146,147} There was no difference in OS in the GOG 218 trial but these data are compromised by postprogression crossover. A 7.8 month median OS benefit was seen in the group of women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit seen in the ICON 7 trial with 7.5 mg/kg for the patients with stage IIIC and >1 cm residual disease or stage IV disease was similar to the benefit seen in the GOG 218 trial with 15 mg/kg suggesting that 7.5 mg/kg is sufficient. The benefit for those with high-risk early disease and stage III disease with residual disease <1 cm was very small.

1++

Further research is required to determine the optimal duration of therapy and to identify predictive markers of benefit from bevacizumab.

Bevacizumab 15mg/kg is accepted for restricted use by the SMC for combination with carboplatin and paclitaxel, for treatment of patients with stage IV disease (*see section 10.4*). Bevacizumab at the lower dose of 7.5mg/kg is not currently licensed due to concerns about increased toxicity.¹⁴⁸

Several other biological agents have been assessed in randomised trials for the first-line treatment of ovarian cancer. These include the CA125-specific murine monoclonal antibody, oregovomab,¹⁵⁰ interferon gamma,¹⁵¹ the farnesyltransferase inhibitor, lonafarnib,¹⁵² and thalidomide,¹⁵³ but none has demonstrated a benefit with respect to PFS or OS. Trials of maintenance oral PARP inhibitors following first-line chemotherapy are ongoing (SOLO-1 and PRIMA).

A

Women with stage IV ovarian cancer should be offered bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel.

MAINTENANCE THERAPIES

Despite good initial responses to chemotherapy, most women with ovarian cancer will develop relapsed disease. This has led to an interest in maintenance therapy in order to try to delay relapse and/or increase survival.

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

1++

Continued maintenance therapy with bevacizumab following first line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab has been shown to delay progression (*see section 6.2.5*) and the use of continued maintenance therapy with other biological agents is under investigation in clinical trials.

A

For advanced ovarian cancer, maintenance cytotoxic chemotherapy should not be given following standard first line chemotherapy.

References

128. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1.
129. 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):1571-6.
130. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3084-92.
131. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, 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):106-15.
132. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, 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):699-708.
133. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either singleagent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360(9332):505-15.
134. Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, Grimiou I, Rizos S, Kalofoinos HP, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2169-77.
135. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46(16):2905-12.
136. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1419-25.
137. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(20):1547-56.
138. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4162-9.
139. Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, Hines J, Lim PC, Chen MD, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):479-85.
140. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3628-35.
141. van der Burg MEL, Boere IA, Berns PMJJ. Dose-dense therapy is of benefit in primary treatment of ovarian cancer: contra. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 8:viii33-viii9.
142. Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni AA, Garavaglia D, Bonazzi CM, et al. Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(4):347-51.

143. Banerjee S, Rustin G, Paul J, Williams C, Pledge S, Gabra H, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus inpatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24(3):679-87.
144. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331-8.
145. Dalton HJ, Yu X, Hu L, Kapp DS, Benjamin I, Monk BJ, et al. An economic analysis of dose dense weekly paclitaxel plus carboplatin versus every-3-week paclitaxel plus carboplatin in the treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):199-204.
146. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83.
147. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
148. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Avastatin (bevacizumab). EMEA/H/C/000582/II/0041. [cited 30 Sep 2013]. Available from url: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500120123.pdf
149. Scottish Medicines Consortium. Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®) SMC No. (806/12). [cited 30 Sep 2013]. Available from url: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf
150. Berek J, Taylor P, McGuire W, Smith LM, Schultes B, Nicodemus CF. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve Enpunkte in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(3):418-25.
151. Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, Johnson G, Bidzinski M, Kardatzke DR, et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: Results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):174-81.
152. Meier W, Du Bois A, Rau J, Gropp-Meier M, Baumann K, Huober J, et al. Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without Ionaferm in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB-IV. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):236-40.
153. Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Blann AD, Madhusudan S, Wilner S, Jenkins A, et al. A prospective randomised phase II trial of thalidomide with carboplatin compared with carboplatin alone as a first-line therapy in women with ovarian cancer, with evaluation of potential surrogate markers of angiogenesis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(3):253-8.
154. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9.
155. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, 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, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, 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.

4 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. **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 16. Januar 2020 - Olaparib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-474/2020-01-16_Geltende-Fassung_Olaparib_D-464.pdf.
2. **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/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
3. **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.
4. **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.
5. **Li Y, Liang XY, Yue YQ, Sheng L, Liu JK, Wang ZY, et al.** Does the addition of drugs targeting the vascular endothelial growth factor pathway to first-line chemotherapy increase complete response? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Tumour Biol* 2016;37(5):6297-6306.
6. **Miao H, Miao CX, Han J, Li N.** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(13):3047-3053.
7. **Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al.** Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1918939.
8. **Qu CP, Sun GX, Yang SQ, Tian J, Si JG, Wang YF.** Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(2):e5797.
9. **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.

10. **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.
11. **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.
12. **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.
13. **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.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-178**

Kontaktadressen

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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in
“Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-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 Erstlinientherapie ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die anschließende Erhaltungstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von:
 - beobachtendes Abwarten
 - Bevacizumab
 - Olaparib bei BRCA 1/2 Mutation.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist die Therapie mit Bevacizumab, oder bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation die Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Kontakt 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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden
Fragestellung Gefragt wird nach dem Standard in der systemischen Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. 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 II 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. Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie, siehe Abbildung 1.
Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [2] Therapiepfad fortgeschrittenes Ovarialkarzinom <pre> graph LR A[Fortgeschrittenes OvCa Patientin „fit“] --> B[Primär-OP] B --> C[BRCA+ High grade serös High grade endometrioid] B --> D[BRCA wt Alle Histologien Keine KI gegen Bev] B --> E[BRCA wt Alle Histologien KI gegen Bevacizumab] C --> F[6 x Carboplatin/Paclitaxel -> Olaparib] F -.-> G[Kein Ansprechen auf Chemo (selten), Sekundärer switch der Therapiestrategie] G -.-> H[6 x Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab -> Bevacizumab] D --> H E --> I[6 x Carboplatin/Paclitaxel] J[Fortgeschrittenes OvCa Patientin nicht fit] --> K[Individualisierte Therapie: z.B. eingeschränkte OP, Carboplatin mono, palliative Behandlungsansätze] </pre>

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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden
Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven-Chirurgie erfolgt die Gabe der Erstlinientherapie. Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen. In der Regel wird diese ab dem zweiten Zyklus mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen für 15 Monate kombiniert. Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First- Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/] 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 [3, 4]. Das Gesamtüberleben war in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [5]. Bevacizumab wird in Deutschland als Standardkombination regelhaft eingesetzt bei 2/3 aller Patientinnen [6]. Im Rahmen einer randomisierten Studie (Solo-1) [7] zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin / Paclitaxel in der Firstline-Therapie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des PARP-Inhibitors das Risiko eines Progresses oder Tod 70 % geringer war als in der Plazebo-Gruppe. Die Rate an progressionsfreien Patientinnen betrug nach 3 Jahren 60 % vs. 27 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0.30, 95 % Konfidenzintervall, 0.23 bis 0.41, p<0.001). Das Nebenwirkungsprofil war dem der bekannten Rezidivtherapiestudien vergleichbar und zur Lebensqualität fand sich kein Unterschied. Abschließende Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht verfügbar. Die Anwendung einer Erhaltungstherapie mit Olaparib führt zu einer substanziellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einem um 70 % geringeren Risiko eines Progresses oder an der Krankheit zu versterben und sollte daher allen Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation angeboten werden.

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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-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 o. g. 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. Olaparib sollte nicht angewendet werden bei myelodysplastischen Vorerkrankungen oder eingeschränkter Leberfunktion. Weitere Voraussetzung für die Therapie mit Olaparib ist ein Ansprechen auf die primäre platinbasierte Chemotherapie.
Referenzen
1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de 2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf 3. Burger RA, Breda MF, Bookman MA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 365:2473-2483, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799 4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 Trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799 5. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E et al.: Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol, 2013. 14(3): p. 236-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70567-3 6. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al.: Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Frauenarzt 61:182-188, 2020. DOI: 7. Moore K, Colombo N, Scambia G et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 379:2495-2505, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

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 fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden