



**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: 2023-B-011 Olaparib

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

Olaparib

[zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarial-, Eileiter- oder 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.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> <ul style="list-style-type: none">• Arzneimittel für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv wurden nicht berücksichtigt.• Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie wurden nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V <ul style="list-style-type: none">– Olaparib: Beschlüsse vom 16.01.2020 und 03.06.2021– Niraparib: Beschluss vom 20.05.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XX46 Lynparza	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>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. [...]</p> <p><u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>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.</p>
Carboplatin L01XA02 generisch	<p>Carboplatin Hikma ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epitheliale Ovarialkarzinome - [...]
Cisplatin L01XA01	<p>Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	- [...]
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Epirubicin L01DB03 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Melphalan 01AA03 generisch	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.
Niraparib L01XX54 Zejula	Zejula wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. [...]
Olaparib L01XX46 Lynparza	Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossener Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Paclitaxel L01CD01 generisch	Ovarialkarzinom Zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel-GRY bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin angezeigt. [...]
Treosulfan L01AB02 Ovostat	Ovostat 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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-011 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EOC	Epithelial ovarian cancer
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
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PARPi	poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SevAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Karzinom der Ovarien, der Tuben und Peritonealkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Recherche wurde am 21.09.2022 durchgeführt und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1986 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tattersall A et al., 2022 [14].

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer

siehe auch systematische Reviews von Cheng et al., 2021 [1], Gong et al., 2020 [2], Hirte et al., 2021 [4], Lin et al., 2021 [8], Luo et al., 2022 [9], Pagkali et al., 2022 [10], Ruscito et al., 2020 [11], Skelin et al., 2021 [12], Staropoli et al., 2018 [13], Ying et al., 2022 [16]

Fragestellung

To determine the benefits and risks of poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitors (PARPi) for the treatment of epithelial ovarian cancer (EOC).

Methodik

Population:

- Women \geq 18 years old with histologically proven Epithelial ovarian cancer (EOC)
 - women with newly-diagnosed advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage 3 or 4) EOC with a complete or partial response to first-line treatment (**Erstlinien-Erhaltungstherapie**)
 - women with recurrent, platinum-sensitive EOC
- Exclusion: women with other concurrent malignancies

Intervention:

- PARPi oder PARPi together with conventional chemotherapy
 - für Erstlinien-Erhaltungstherapie:
 - Olaparib 300 mg twice daily (2 Studien)
 - Niraparib 300 mg (once a day for 28 days) in conjunction with i.v. bevacizumab and platinum–taxane chemotherapy (1 Studie)
 - Veliparib 150 – 400 mg twice a day in conjunction with chemotherapy and extended into the maintenance phase (1 Studie)

Komparator:

- Placebo
- Placebo + Bevacicumab
- Conventional chemotherapy alone

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- Progression-free Survival (PFS), Objective response rate (ORR)
- Quality of life (QoL)
- Rate of adverse events, Severe adverse events (SevAEs); all grades 3+ AEs according to a validated scale such as the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Severe events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecological Cancer Group Trial Register (to October 2020);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central 2020, Issue 10);
- MEDLINE (1990 up to October week 2, 2020);
- Embase (1990 up to week 42, 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Von 15 Studien sind 4 Studien (3070 participants) für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie relevant: PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA

Charakteristika der Studien:

Abbildung 1: Eingeschlossene Studien in Tattersall et al; PARPi bei Erstlinien-Erhaltungstherapie

ADDITIONAL TABLES

Table 1. Overview of included studies

Study ID	Intervention/s (name and n)	Control (name and n)	Sample size	Randomisation ratio	First-line treatment or re-lapsed disease	BRCA status	Somatic BRCA	Germline BRCA	HRD Status	Participants with measurable disease (RECIST)	Prior treatment	Platinum-related status
Newly-diagnosed EOC												
PAOLA-1	Olaparib+Bevacizumab (537)	Placebo+Bevacizumab (269)	806	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	48%	27%	Platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab	PS / first-line treatment
PRIMA	Niraparib (487)	Placebo (246)	733	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	51%	NR	All the patients had received six to nine cycles of first-line platinum-based chemotherapy	PS / first-line treatment
SOLO 1	Olaparib (260)	Placebo (131)	391	2:1	First-line	All BRCA+ ~70% BRCA1+ ~30% BRCA2+	1%	99%	NR	NR	Platinum-based chemotherapy without bevacizumab	PS / first-line treatment
VELIA	Veli-parib+Chemotherapy followed by placebo (383) Veli-parib+Chemotherapy followed by veliparib (382)	Placebo+Chemotherapy followed by placebo (375)	1140	1:1:1	First-line	30% BRCA+	29%	71%	NR	NR	Participants who undergo primary cytoreductive surgery	PS / first-line treatment

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Study 19 (Ledermann 2012)	+	+	+	+	+	+	?
VELIA	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 3	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 2	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 1	+	+	+	+	+	+	?
PRIMA	+	+	+	+	+	+	?
PAOLA-1	+	+	+	+	+	+	?
Oza 2015	+	+	+	+	+	+	?
NOVA	+	+	+	+	+	+	?
NCT02446600	+	+	+	+	+	+	?
Kumar 2015	+	+	+	+	+	+	?
ICEBERG 3 (Kaye 2012)	+	+	+	+	+	+	?
CLIO	+	+	+	+	+	+	?
AVANOVA2	+	+	+	+	+	+	?
ARIEL3	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse: Erstlinien-Erhaltungstherapie

PARPi mit Chemotherapie versus Chemotherapie alleine (PAOLA-1 und VELIA Studie):

Hinweis: In der Überschrift der Abbildung fehlt der Hinweis, dass es sich um Erhaltungstherapie (maintenance) handelt

Summary of findings 1. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone

Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone						
Patient or population: newly-diagnosed EOC Setting: specialist hospital Intervention: PARPi with chemotherapy Comparison: Chemotherapy alone						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Chemotherapy alone	Risk with PARPi with chemotherapy				
Overall survival - not reported	-	-	-	-	-	
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: 26 months	Moderate 630 per 1000 ^a	685 per 1000 (529 to 797)	HR 0.82 (0.49 to 1.38) [survival without evidence of disease progression]	1564 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{b,c,d,e}	PARPi with chemotherapy probably results in little to no difference in progression-free survival.
Quality of life (QoL) assessed with: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire Scale from: 0 to 100	The mean quality of life was -2.89	1.56 higher (0.42 lower to 3.55 higher)	-	744 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{c,d}	PARPi with chemotherapy likely results in little to no difference in the quality of life.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	447 per 1000	505 per 1000 (478 to 536)	RR 1.13 (1.07 to 1.20)	1549 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High ^c	PARPi with chemotherapy likely increases any severe adverse event (grade 3 or higher) slightly.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard Ratio; PARPI: poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitors; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

See interactive version of this table: https://gdt.gradeapro.org/presentations/#/isof/isof_question_revman_web_426407798344781835.

^a The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (63%) was taken from the control arm of the VELIA study.

^b Downgraded by two levels for inconsistency (I2>90%)

^c Note: Indirectness one of the trials (PAOLA-1) included bevacizumab in its chemotherapy regimen.

^d Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)

^e Note: A single study contributed data for this outcome

PARPi versus Placebo (PRIMA und SOLO 1 Studie):

Summary of findings 2. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Newly diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Patient or population: newly-diagnosed EOC
Setting: specialist hospital
Intervention: PARPi monotherapy (maintenance)
Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with PARPi monotherapy (maintenance)				
Overall survival (OS) assessed with: number alive follow-up: range 14 months to 41 months	Moderate 620 per 1000 ^a	679 per 1000 (583 to 754)	HR 0.81 (0.59 to 1.13) [survival]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{b,c}	PARPi monotherapy likely results in little to no difference in overall survival, although this is based on immature data and more mature data may alter this result.
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: range 14 months to 41 months	Low 240 per 1000 ^d	549 per 1000 (269 to 763)	HR 0.42 (0.19 to 0.92) [survival without evidence of disease progression]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{e,f}	PARPi monotherapy may increase progression-free survival.
Quality of Life (QoL) assessed with: The Trial Outcome Index (TOI) score on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer questionnaire	The mean quality of Life was 3.30	MD 3 lower (4.48 lower to 1.52 lower) ^g	-	362 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{h,i,j}	PARPi monotherapy probably results in a slight reduction in Quality of Life, although this may not be clinically meaningful.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	187 per 1000	537 per 1000 (309 to 934)	RR 2.87 (1.65 to 4.99)	1118 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^k	PARPi monotherapy may increase/have little to no effect on any severe adverse event (grade 3 or higher) but the evidence is very uncertain.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard ratio; MD: mean difference; PARPi: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a The control risk of being alive at 36 months (62%) was taken from the control arm of the ICON7 study.

^b Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)

^c Note: Analysis based on immature data

^d The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (24%) was taken from the control arm of the PRIMA study.

^e Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity I² >90%), which was probably caused by the population recruited in both studies (SOLO1 included only women with BRCA mutation)

^f Note: The evidence was not downgraded for imprecision despite wide confidence intervals around the effect estimate as the pooled effect still indicates the benefit of PARPi use over placebo.

^g adjusted mean change from baseline to 2 years

^h Note: data limited to a population of patients with BRCA mutation

ⁱ Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate)

^j Note: A single study contributed data for this outcome

^k Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity I² >80%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

PARPi maintenance treatment after chemotherapy may improve PFS in women with newly-diagnosed and recurrent platinum-sensitive EOC; there may be little to no effect on OS, although OS data are immature. Overall, this is likely at the expense of an increase in SevAE. It is disappointing that data on quality of life outcomes are relatively sparse.

Kommentare zum Review

- Alle Studien pU-gesponsert
- Sehr hohe Heterogenität in vielen der Meta-Analysen ($I^2 > 75\%$) führt zu einer Einschränkung der Ergebnissicherheit (certainty of evidence) bei vielen Endpunkten
- Keine direkten Vergleiche der einzelnen PARPis

3.2 Systematische Reviews

Gulia S et al., 2022 [3].

Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor [PARPi] in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis

Fragestellung

- to synthesize the evidence for efficacy and toxicity of maintenance PARPi in first-line treatment of ovarian cancer patients, including molecular defined subgroups of interest

Methodik

Population:

- Inclusion criteria: patients with stage III or IV epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer
- Exclusion criteria: patients with recurrent disease

Intervention:

- PARPi

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS)
- Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, abstracts and virtual meeting presentations
- January 2012 – September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 Studien (2687 participants) (PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA)

Zu den Studiencharakteristika s. auch die Zusammenfassung der Studien aus **Tattersall et al 2022[14]**

Charakteristika der Population:

Table S3: Baseline clinical characteristics of whole meta-analyzed population from four trials

Characteristics	Experimental arm (PARPi) N (%) 1666	Control arm (placebo) N (%) 1021	Total population N (%) 2687
Age <65 >65	1082 (65%) 584 (35%)	674 (66%) 347 (34%)	1756 (65%) 931 (35%)
ECOG score 0 1	1139 (69%) 516 (31%)	694 (68%) 318 (32%)	1833 (68%) 834 (32%)
Stage III IV	1211 (73%) 455 (27%)	742 (73%) 279 (27%)	1953 (73%) 734 (27%)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy Yes No	794 (48%) 858 (52%)	458 (45%) 563 (55%)	1252 (47%) 1421 (53%)
Response after first-line therapy CR PR	915 (55%) 526 (32%)	639 (63%) 360 (35%)	1554 (58%) 886 (33%)
Deleterious BRCA mutation gBRCA mutated tBRCA mutated g/tBRCA mutated	440 (26%) 185 (11%) 152 (9%)	194 (19%) 109 (10%) 71 (7%)	634 (23%) 294 (11%) 223 (8%)
HRD status HRD positive including BRCA mutated HRD positive excluding BRCA mutated HRD negative HRD unknown	621 (37%) 192 (12%) 486 (29%) 161 (9%)	410 (40%) 110 (11%) 289 (28%) 92 (9%)	1031 (39%) 302 (11%) 775 (29%) 253 (9%)

Abbreviations: N, number of patients; PARPi, PARP inhibitor; HRD, homologous recombination deficiency.

*gBRCA, germline BRCA mutated; tBRCA, tumor BRCA mutated; g/tBRCA, germline and/or tumor BRCA mutated

Qualität der Studien:

SOLO-1	PRIMA	Paola-1	Yellia	Coleman RL	Coquard IR	Martin AG	Moore K	
+	+	+	+	+	+	+	+	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

- Qualitätsbewertung für den Endpunkt PFS:

Table S4: Quality of Evidence

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Progression Free Survival	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
PFS comparison												
3	RCTs	none	none	none	none	none	703/1406 (50%)	586/890 (65.8%)	HR 0.63 (0.56 to 0.71)	167 fewer per 1000 (from 125 fewer to 206 fewer)	High	Important
								63.2%		165 fewer per 1000 (from 124 fewer to 203 fewer)		

Studienergebnisse:

- Überwiegend konkordante Ergebnisse zwischen IPD und trial-level Meta-Analyse

IPD-Analyse

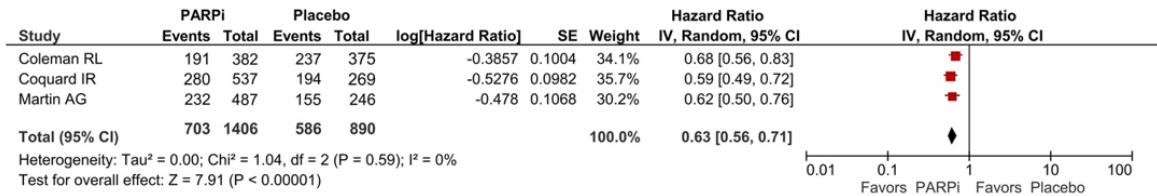
- **Median PFS**

- performed in data extracted from four studies (PRIMA, PAOLA-1, VELIA, and SOLO-1) with 1505 patients and 732 events in the PARPi group and 929 patients and 624 events in the placebo group.
- **Patients with germline and/or tumor BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups, **[45.7 (95% CI 40.0-63.8) months versus 17.7 (95% CI 14.4-19.4) months; HR 0.38, 95% CI 0.32-0.46; P < 0.001; I² = 0%;]**
- **HRD-positive status including BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups **[34.7 (95% CI 29.7-37.9) months versus 17.9 (95% CI 16.7-19.7) months; HR 0.45, 95% CI 0.38-0.54; P < 0.001; I² = 72%;]**
- **HRD-positive status excluding BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups **[22.3 (95% CI 19.4-not-estimable) months versus 13.1 (95% CI 10.3-16.8) months; HR 0.47, 95% CI 0.34-0.65; P = 0.001; I² = 0%;]**
- **HRD-negative status:**
 - Median PFS was not significantly different in PARPi versus placebo groups **[15.0 (95% CI 12.4-16.0) months versus 11.3 (95% CI 10.3-14.0) months; HR 0.90, 95% CI 0.76-1.05; P = 0.75; I² = 0%;]**.

Trial-level Meta-Analyse

- **PFS in der Gesamtpopulation**

Figure S3: Progression-free survival comparing PARP inhibitor versus placebo using published estimates from 3 RCT (excluding the trial by Moore, et al)



Anmerkung: Diese Meta-Analyse exkludiert die SOLO1 Studie: [...] the Solo1 study included only patients with germline BRCA1 or BRCA2 mutation, therefore data from this study was not combined with whole study populations of the other three studies, which included patients with and without BRCA mutations.

• PFS in Subgruppen

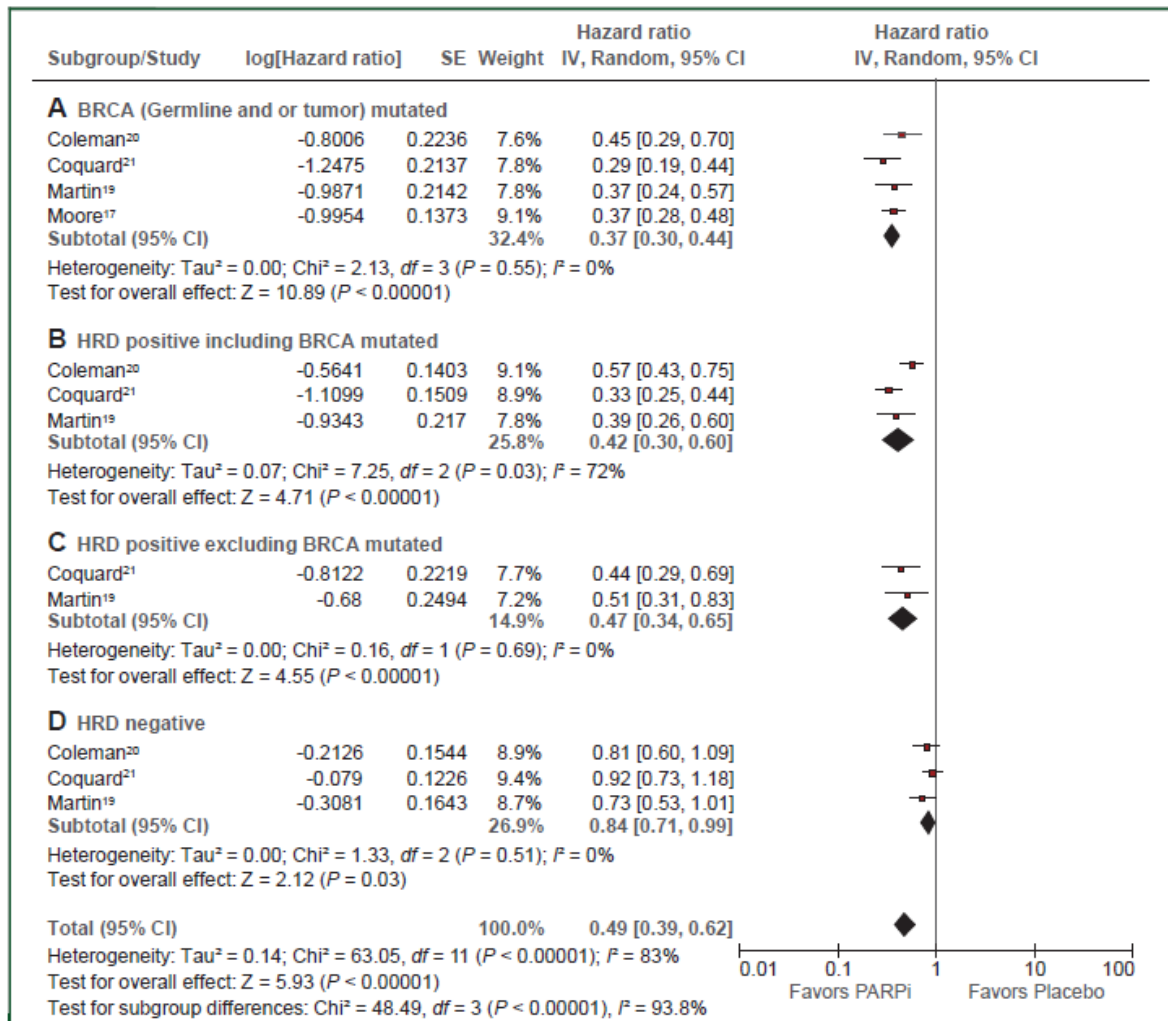


Figure 3. Progression-free survival comparing PARPi versus placebo in subgroups: forest plots of individual patient data from four RCTs. (A) Germline and/or tumor BRCA mutated. (B) HRD positive including BRCA mutated. (C) HRD positive excluding BRCA mutated. (D) HRD negative. CI, confidence interval; HRD, homologous recombination deficiency; M-H, Mantel-Haenszel; PARPi, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; RCT, randomized controlled trial.

Anmerkungen:

Patients with unknown HRD status were also excluded from the subgroup analysis as shown below.

Trial	No of patients excluded from the subgroup analysis with HRD unknown status	
	PARPi arm	Placebo arm
POALA-1	90	52
PRIMA	71	40

Of note, significant heterogeneity (I² ¼ 71%, P ¼ 0.03) was seen in the HRD-positive subgroup that included BRCA mutation. This could be due to different cut-off scores for HRD in the included trials (42 was the cut-off in PRIMA and POALA-1, and 33 in VELIA). There was no significant heterogeneity in the HRD-positive subgroup after excluding BRCA mutation because this analysis did not include the VELIA study.

• Toxicities

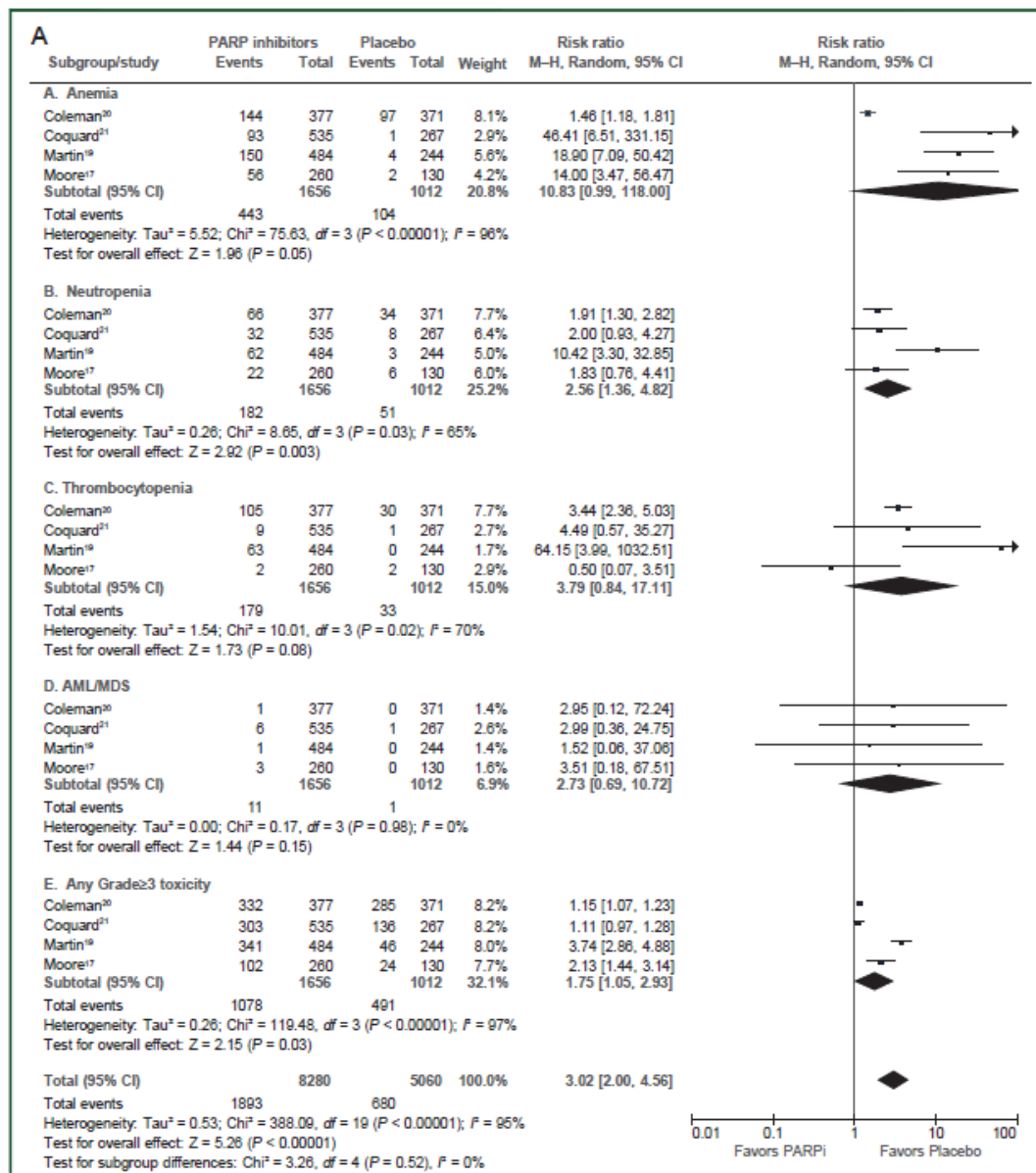


Figure 4. Analysis of toxicities (≥grade III) in PARP inhibitor versus placebo based on published estimates. (A) Hematological toxicities. (B) Nonhematological toxicities. (C) Dose reduction and treatment discontinuation. AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; MDS, myelodysplastic syndrome; M-H, Mantel-Haenszel; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.

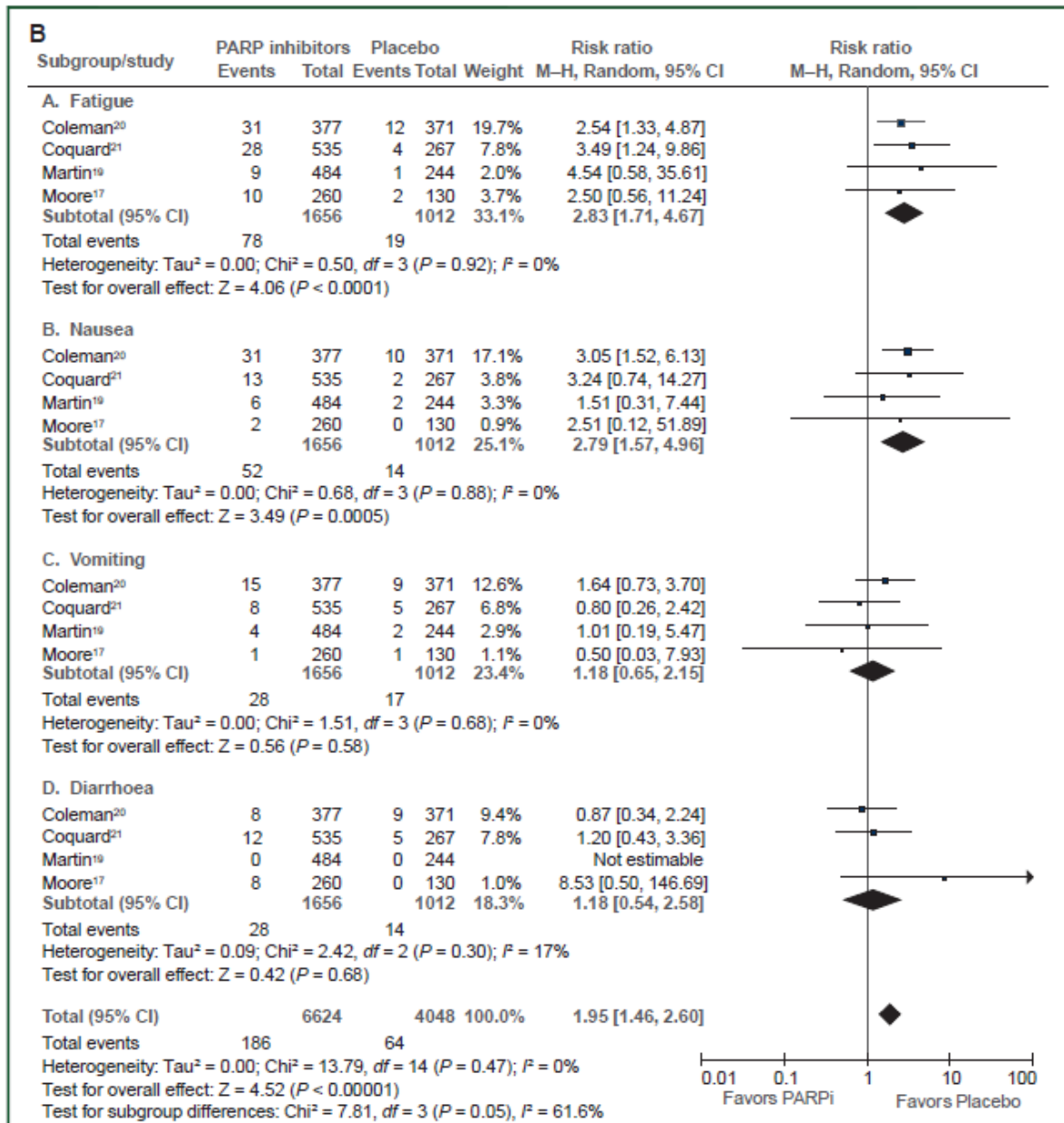


Figure 4. Continued.

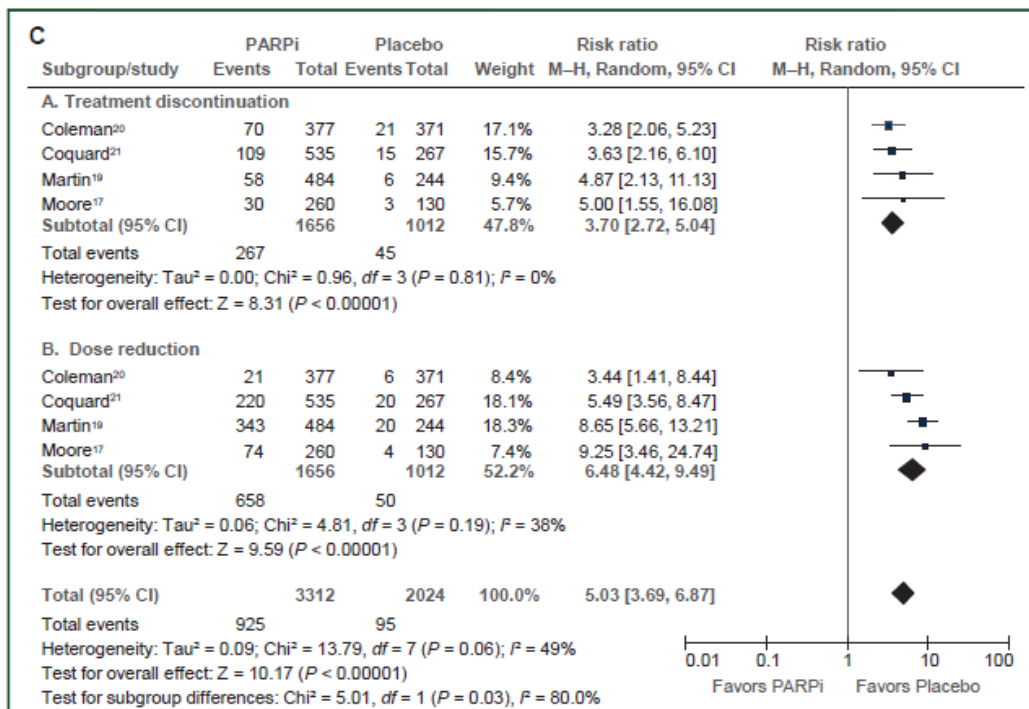


Figure 4. Continued.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis suggests that maintenance treatment with a PARPi after standard first-line treatment in newly diagnosed epithelial ovarian cancer results in substantial and clinically meaningful benefit in PFS among patients with germline and/or tumor BRCA mutation and/or homologous recombination-deficient tumors. This treatment strategy should be a standard of care in such patients. There is a lack of meaningful PFS benefit in patients without tumor HRD, and, given the significantly higher risk of toxicity with PARPis, this treatment is unlikely to be useful in such patients.

Kommentare zum Review

- Die hier inkludierten Studien wurden im Cochrane Review von Tattersall et al 2022[14] mit „unklarem Verzerrungsrisiko“ bewertet. Eine IPD erfolgte in Tattersall et al nicht, weshalb die Ergebnisse hier ergänzend dargestellt werden. Sie beinhalten Meta-Analysen mit allen 4 RCT, die ein PARPi in der Erstlinien-Erhaltungstherapie eingesetzt haben, unabhängig davon, ob in Mono- oder Kombinationstherapie. Tattersall et al 2022 hingegen führen zwei getrennte Meta-Analysen für PARPi in Monotherapie und PARPi in Kombinationstherapie durch.
- Tattersall et al kommen zu ähnlichen Schlüssen was mögliche Effekte der PARPi auf die Endpunkte in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen angeht, wie diese Meta-Analysen von Gulia et al 2022, allerdings bewerten Tattersall et al die Effekte auf das PSF mit einer geringen Evidenz-Sicherheit und sehen einen positiven Effekt auch in der Subgruppe der Patientinnen ohne HRD Status (basierend auf einem RCT, der PRIMA Studie).
- Alle Studien pU-gesponsert
- Zwei der AutorInnen aus Institutionen mit *“institutional financial interest for the conducted research”*

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022 [6,7].

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, AWMF-Registernummer: 032/035OL

Zielsetzung/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.

u.a.:

- Systemische Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
 - [...] Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie?
 - Gibt es Subgruppen von Patientinnen, die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?
 - Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2020

LoE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**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

- Entsprechend dem AWMF-Regelwerk

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade.

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

Empfehlungen Erstlinien-Erhaltungstherapie

Anmerkung: Empfehlungen zur *Erstlinientherapie* werden ebenfalls dargestellt. Hintergrundinformationen werden nur für die Empfehlungen zur Erhaltungstherapie dargestellt.

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II-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 [378], NHS TA91 [379], SIGN 135 [380] <u>Primärstudien:</u> [381-392]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* 	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [396-400] *Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.	

Tabelle 19: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)

Bevacizumab	Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV*
Olaparib	<p>1) 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) aufweisen.</p> <p>2) als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert als BRCA1/2-Mutation oder genomische Instabilität, aufweisen.</p>
Niraparib	als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.
* gemäß „alter“ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Klassifikation von 2009: entspricht in der aktuellen FIGO-Klassifikation den Stadien FIGO IIIA1 und IIIB-IV	

Hintergrundinformation zur Erhaltungstherapie:

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 [393, 394]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumormasse, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [395, 407, 408].

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealem Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) und Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinbasierte Primärtherapie in eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Filmtablette 300 mg/2x täglich p.o.) versus Placebo randomisiert [400]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen mit Olaparib wurde das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um insgesamt 70 % (HR 0,30 [95% CI 0,23–0,41], p<0,001) gegenüber Placebo gesenkt. Das 3-Jahres-PFS war mit 60,4% im Vergleich zu 36,9% bei Placebo deutlich höher. Es zeigten sich keine negativen Veränderungen bei der Lebensqualität durch die Erhaltungstherapie. Der PFS-Benefit der Olaparib-Erhaltungstherapie konnte über alle Subgruppen (z. B. auch in Subgruppen nach Erfolg der zytoreduktiven Operation, Art des Ansprechens auf die First-Line Chemotherapie oder der identifizierten BRCA-Keimbahnmutation) nachgewiesen werden. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PRIMA/ENGOT-OV26/ AGO-OVAR 21-Studie wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit Niraparib (initial 200 mg bzw. 300 mg täglich p.o., für längstens 36 Monaten) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom nach Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das PFS [397]. Bereits im Gesamtkollektiv konnte mit einer HR von 0,62 das Progressionsrisiko um 38% gesenkt werden, unter Niraparib betrug das PFS 13,8 Monate, in der Placebogruppe 8,2 Monate (HR 0,62; [95% CI 0,50- 0,76], p<0,001). Für Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren führte die Therapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo zu einer Verdoppelung des PFS und einer Reduktion des Progressionsrisiko um 57% (21,9 vs. 10,4 Monate; HR 0,43 [95% CI 0.31-0.59],

$p < 0,001$). Der Therapieeffekt für Patientinnen mit HR-kompetenten Tumoren zeigte sich zwar abgeschwächt, aber weiter statistisch signifikant mit einer HR von 0,68 [95% CI 0.49-0.94]. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PAOLA-1/ AGO-OVAR 20- Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2x täglich für längstens 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft [398]. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59 [95% CI 0.49- 0.72], $p < 0,0001$). Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate (HR 0,31 [95% CI 0,20–0,47]) und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis durch den Myriad myChoice® HRD-Test (HR 0,43 [95% CI 0,28–0,66]). Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt (HR 1,00; [95% CI 0,75–1,35]). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der VELIA/GOG-3005-Studie wurde der derzeit noch nicht zugelassene PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit der First-Line Chemotherapie verabreicht und danach weiter als Erhaltungstherapie gegeben [396]. Die Kombination von Veliparib mit Chemotherapie gefolgt von der Veliparib-Erhaltungstherapie führte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten in der gesamten Studienpopulation (ITT) zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS mit 23,5 Monaten im Vergleich 17,3 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,68; [95% CI 0,56-0,83]; $p < 0,001$). Am deutlichsten ausgeprägt war die Verlängerung des PFS bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation nämlich 34,7 Monate vs. 22 Monate (Kontrollgruppe), HR:0,44 [95% CI 0,28-0,68], $p < 0,001$). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Die Addition oder Erhaltungstherapie mit Multikinase-Inhibitoren wie Pazopanib (AGO-OVAR 16) oder Nintedanib (AGO-OVAR 12) erreichten in prospektiv randomisierten Studien ihren primären Endpunkt im Sinne einer statistisch signifikanten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens [409-411]. Beide Substanzen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben [412, 413].

Referenzen:

393. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>
394. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>
395. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>
396. Coleman, R.L., et al., Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2403-2415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>
397. Gonzalez-Martin, A., et al., Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2391-2402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>
398. Ray-Coquard, I., et al., Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2416-2428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>
400. Moore, K., et al., Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(26): p. 2495-2505.
407. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656>
408. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>
409. du Bois, A., et al., Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(30): p. 3374-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>
410. du Bois, A., et al., Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 78-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590673>
411. Floquet, A., et al., Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(1): p. 37-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434635>

412. Vergote, I., et al., Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2019. 155(2): p. 186-191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>

413. Ray-Coquard, I., et al., Final results from GIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2020. 146(2): p. 439-448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31381147>

8.3. Einsatz von HIPEC

8.8.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1-	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.	
	<u>Primärstudien:</u> [415]	

HIPEC: hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

8.4. Dosisdichte und Dosisintensität

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nicht außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.	
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [418-430]	

8.5. Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo- und oder Strahlentherapien 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 8.7.)	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393, 394, 433-440]	

Hirte et al, 2021 [5].

Ovarian Cancer Guideline Development Group in Ontario, in association with the Program in Evidence-Based Care (PEBC) of Ontario Health (Cancer Care Ontario) in Canada

An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline: Consolidation or Maintenance Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II, III, or IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma

Systematischer Review zur Leitlinie: Hirte et al, 2021[4]

Zielsetzung/Fragestellung

Does **consolidation or maintenance systemic therapy** improve overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and patient-reported outcomes (quality of life (QoL)), with acceptable adverse effects in the target population? If so, what is the optimal regimen for maintenance therapy (dose, schedule, and frequency)?

- In the target population, do patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline mutation) or homologous-recombination deficiency (HRD) have different optimal regimens for maintenance therapy and outcomes compared with patients without BRCA 1/2 mutation or HRD?
- Do patients with different histological subtypes (low-grade serous, endometrioid, clear cell, mucinous, undifferentiated or unclassifiable) or different stages have different optimal regimens for maintenance systemic therapy and outcomes?

Definition:

- **consolidation therapy:** defined as treatment being given after cancer has disappeared following the initial therapy)
- **maintenance therapy:** defined as treatment being given to help prevent a cancer recurrence after it has disappeared following initial therapy, which may be given for a long duration

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2003 to August 2019)
- PubMed (January 2018 to October 2019)
- main relevant guideline Web sites and annual conference meeting abstracts (January 2017 to October 2019)

LoE

- COCHRANE RoB

GoR

- Modified based on GRADE

Table 1. Strength of Recommendations for this Guideline (modified based on GRADE [45]).

Strength	Definition
Recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits of the maintenance therapy in newly diagnosed stage II, III, or IV ovarian cancer patients clearly outweigh the harms for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.
Weak recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
No recommendation for the intervention	The guideline Working Group * is uncertain whether the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are balanced and does not recommend a specific action.
Weak recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
Recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the harms of the maintenance therapy in the target population clearly outweigh the benefits for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.

The factors considered in the above judgments include desirable and undesirable effects of the maintenance therapy, the certainty of evidence, patient preference, health equity, acceptability, feasibility, and generalizability in Ontario.

* The guideline Working Group includes one medical oncologist, three gynecologic oncologists, and one guideline methodologist.

Empfehlungen

We are unable to specify the patient population by histological types for different maintenance therapy recommendations. The majority of patients in the eligible studies are high-grade serous.

7. Consolidation Therapy

Recommendation 1 (Strength: Recommendation)

Consolidation therapy with **chemotherapy is NOT recommended** in the target population.

8. Maintenance Therapy

- 8.1. Agents Recommended

8.1.1. Recommendation 2 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with **olaparib** 300 mg twice a day by mouth for up to two years or until progression should be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline), who are in complete remission or partial remission status after first-line therapy with cytoreductive surgery and adjuvant therapy.

Qualifying statements: Patients who have no evidence of disease at two years stopped using olaparib, but patients who have a partial response at two years can continue receiving it. The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of two trials is high when evaluated using the GRADE approach. In the SOLO1 trial [3], patients with BRCA1, BRCA2, or both mutations (somatic or germline), who took olaparib alone as a maintenance therapy had a higher PFS rate than those in the placebo group (60% vs. 27%, $p < 0.01$), and the sensitivity analysis of investigator-assessed PFS showed the difference was 36.1 months (49.9 vs. 13.8 months, $p < 0.01$) between the two groups. However, the final OS data are immature. Patients in the olaparib group had more anemia and any Grade 3 adverse effects. There was no clinically meaningful difference between the two groups for QoL at two years.

In the PAOLA-1 trial [36], patients received bevacizumab with platinum-based chemotherapy as adjuvant therapy, and all patients continued receiving bevacizumab for up to another 11 months or until progression. At the end of adjuvant therapy, patients with complete or partial remission were randomized to receive olaparib as maintenance therapy for 24 months versus placebo. Olaparib led to higher PFS compared with placebo. Data for OS are not yet available.

Patients in the experimental group had more Grade 3 and more anemia adverse effects. No statistically significant difference was found for QoL. Subgroup analyses showed that patients with HRD had better PFS.

Justification: In the SOLO1 trial, although the final OS data are immature, the effect magnitude of olaparib for PFS is large (36-month difference between two groups) in patients with BRCA1/2 mutation with manageable adverse effects. Thus, the Working Group makes “Recommendation” for olaparib at present instead of “Weak Recommendation” as suggested by the internal and external reviewers.

In the discussion section of the PAOLA-1 trial, the authors realized the potential contamination bias due to additional bevacizumab therapy and the lack of an arm with olaparib monotherapy. Thus, it is unclear whether olaparib maintenance therapy alone will have benefit in patients with HRD versus patients without HRD.

In the PAOLA-1 trial, we are unable to identify an additional desirable effect from bevacizumab; thus, we do not recommend olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy at present.

Referenzen:

3. Moore, K.; Colombo, N.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Oaknin, A.; Friedlander, M.; Lisyanskaya, A.; Floquet, A.; Leary, A.; Sonke, G.S.; et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2495–2505.

36. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2416–2428.

8.1.2. Recommendation 3 (Strength: Weak Recommendation)

Maintenance therapy with **niraparib** 200 to 300 mg by mouth daily for three years or until progression can be recommended in the target population.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial is high [1]. The results indicated that niraparib led to higher PFS in all patients. The subgroup analyses showed that niraparib had PFS benefit among patients with HRD and patients without HRD, and patients with or without BRCA1/2 mutation, compared with placebo. Thus, HRD or BRCA1/2 mutation is not a confounder. However, the OS data are not yet mature. Compared with placebo, niraparib led to more Grade 3 or higher adverse effects on treatment-related adverse effects, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. There was no difference in QoL between the two groups.

Justification: Although niraparib significantly improved PFS in all patients, it increased the risk of adverse effects. Since the median follow-up duration in this trial is 13.8 months only and the OS data are immature, the Working Group members make a weak recommendation for use of niraparib at present. Less than 25% of the Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make “Recommendation” rather than “Weak Recommendation”. The Patients’ Consultation Group emphasizes the results of OS and agrees with “Weak Recommendation” at present.

Referenzen:

1. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; Christensen, R.D.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2391–2402.

8.1.3. Recommendation 4 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **bevacizumab** 7.5 mg/kg intravenously three-weekly with adjuvant therapy for six cycles and continued use for up to 12 cycles or until progression as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed high-risk stage III, or IV EOC patients.

Qualifying statement: The definition of high-risk stage III or stage IV patients in the eligible study (ICON7 trial) was defined as stage III with residual disease >1 cm, inoperable stage III, or stage IV EOC (total 30 [6%] inoperable stage III or IV patients).

Key evidence: The aggregate evidence certainty of two large randomized controlled trials (RCT) on bevacizumab was moderate. In the ICON7 trial, patients received six cycles of adjuvant paclitaxel plus carboplatin and followed placebo as maintenance therapy, versus paclitaxel plus carboplatin plus concurrent bevacizumab followed by bevacizumab for 12 cycles or until disease progression, versus placebo [18,30,32,38]. No PFS or OS benefit was found in the bevacizumab group at median 4.1 years. Bevacizumab led to more Grade 3 or 4 adverse effects. The pre-planned subgroup analysis showed that among high-risk patients (defined as stage III with residual >1 cm or stage IV), bevacizumab led to longer PFS and OS. The p-value of 0.01 from the interaction test demonstrated the benefit of bevacizumab in the high-risk patients. Additionally, QoL measurements indicated a worse score in patients in the bevacizumab group. The subgroup analysis for histological subtypes found no benefit of bevacizumab for OS outcome in patients with low-grade serous tumors or clear cell tumors. In the GOG-0218 trial [11,27,29,39], patients in the control group (CG) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus placebo from cycle two to up to cycle 22; patients in the experimental group 1 (EG1) received paclitaxel and carboplatin from cycle two to cycle six, plus bevacizumab from cycle 2 to cycle 22; and patients in the experimental group 2 (EG2) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus bevacizumab from cycle two to cycle six and then placebo from cycle 7 to up to cycle 22. Patients in EG1 had a better PFS result than those in CG, but the final results showed no benefit for OS at median 8.6 years. There was no benefit for either PFS or OS in the EG2 when compared with the CG. More GRADE 3 or 4 adverse effect in EG1. There were no significant differences across the three treatment groups for QoL. The subgroup analyses showed that patients with or without a BRCA mutation in the EG1 had greater PFS than those in the CG. Patients in the EG1 experienced greater PFS than those in the CG with stage III or IV, respectively; but bevacizumab only had OS benefit in patients with stage IV disease. Only the serous tumor subgroup rather than non-serous tumors had benefit for PFS, but not for OS for patients in EG1 compared with CG.

Justification: Both trials randomized patients before adjuvant chemotherapy. Since there was no statistical difference between EG2 and CG for PFS or OS, there is uncertainty about the utility of bevacizumab given concurrently with cytotoxic chemotherapy. These two RCTs used different doses for bevacizumab (7.5 mg/kg in the ICON7 trial and 15 mg/kg in the GOG-0218 trial). However, the lower dose would be favored because it could cause fewer undesirable effects and would cost less. Therefore, the Working Group members suggest using the lower dose of 7.5 mg/kg for bevacizumab. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make “Recommendation” rather than “Weak Recommendation”. After considering the above desirable and undesirable effects of the maintenance therapy, the certainty of evidence, health equity, acceptability, feasibility, generalizability in Ontario, and patient preference, the Working Group members make a weak recommendation.

Referenzen:

11. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483.
27. Monk, B.J.; Huang, H.Q.; Burger, R.A.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; Boente, M.; Liang, S.X.; Wenzel, L. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2013, 128, 573–578.
29. Norquist, B.M.; Brady, M.F.; Harrell, M.I.; Walsh, T.; Lee, M.K.; Gulsuner, S.; Bernards, S.S.; Casadei, S.; Burger, R.A.; Tewari, K.S.; et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian

Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 777–783. [CrossRef] [PubMed]

30. Oza, A.M.; Cook, A.D.; Pfisterer, J.; Embleton, A.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.B.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; 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, 928–936. [CrossRef]

32. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496.

38. Stark, D.; Nankivell, M.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Elit, L.; Stockler, M.; Hilpert, F.; Cervantes, A.; Brown, J.; Lancelley, A.; 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, 236–243. [CrossRef]

39. Tewari, K.S.; Burger, R.A.; Enserro, D.; Norquist, B.M.; Swisher, E.M.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Huang, H.; Homesley, H.D.; et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 2317–2328.

8.1.4. Recommendation 5 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **veliparib** 150 mg twice a day by mouth with adjuvant therapy for six cycles, and continued use of 400 mg twice a day by mouth for 30 cycles as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with HRD.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The VELIA/GOG-3005 trial investigated the efficacy of veliparib given either concurrently with adjuvant chemotherapy for six cycles (EG2), or concurrently and as maintenance therapy after adjuvant chemotherapy for up to 36 cycles (EG1) and compared with adjuvant chemotherapy alone (CG) [12]. The certainty of evidence of the trial is moderate. At median 28-month follow-up, patients in EG1 had a higher PFS than patients in CG. There was no PFS benefit in EG2 when compared with CG. Veliparib led to more Grade 3 or 4 adverse effects including neutropenia, thrombocytopenia, nausea, and vomiting. No clinically significant difference was found for QoL. The subgroup analysis showed the PFS benefit in patients with BRCA1/2 mutation when compared with patients without BRCA1/2 mutation; intervention in EG1 led to higher PFS in patients with HRD and patients with stage III, rather than in patients with non-HRD or stage IV when comparing with intervention in CG, but the interaction test's p-value was not statistically significant for both subgroup analyses.

Justification: Although veliparib showed benefits for PFS, no OS results are available at present and it has adverse effects. This trial randomized patients before adjuvant therapy and analyzed patients, including disease progression, after adjuvant therapy. It is not clear what the benefit of concurrent veliparib with adjuvant chemotherapy was. This EG2 did not demonstrate a PFS benefit compared with the CG. Additionally, since there was no maintenance-alone arm, it is unclear what benefit was conferred by EG1 as compared with veliparib given as a maintenance treatment alone. Only one trial is available for veliparib; therefore, the doses listed in the recommendation are derived from this RCT. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make "Recommendation" rather than "Weak Recommendation". However, the Working Group members stay with a weak recommendation at present.

Referenzen:

12. Coleman, R.L.; Fleming, G.F.; Brady, M.F.; Swisher, E.M.; Steffensen, K.D.; Friedlander, M.; Okamoto, A.; Moore, K.N.; Ben-Baruch, N.E.; Werner, T.L.; et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2403–2415.

- 8.2. Agents Not Recommended

8.2.1. Recommendation 6 (Strength: Recommendation)

Pazopanib should NOT be recommended for use as maintenance therapy in the target population.

8.2.2. Recommendation 7 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with interferon-alpha, erlotinib, abagovomab, oregovomab, or sorafenib, should NOT be recommended in the target population.

8.2.3. Recommendation 8 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of nintedanib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in patients with newly diagnosed stage III with residual >1 cm or stage IV EOC.

8.2.4. Recommendation 9 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of lonafarnib, enzastaurin, or trebananib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in the target population.

Referenzen:

6. Alberts, D.S.; Hannigan, E.V.; Liu, P.-Y.; Jiang, C.; Wilczynski, S.; Copeland, L.; Markman, M. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study. *Gynecol. Oncol.* 2006, 100, 133–138.
7. Berek, J.S.; Taylor, P.; McGuire, W.; Smith, L.M.; Schultes, B.; Nicodemus, C.F. Oregovomab Maintenance Monoimmunotherapy Does Not Improve Outcomes in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 418–425. [CrossRef]
8. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Gordon, A.; Cunningham, M.J.; Finkler, N.; Orr, J.; Rivkin, S.; Schultes, B.C.; Whiteside, T.L.; Nicodemus, C.F.; et al. Randomized, Placebo-Controlled Study of Oregovomab for Consolidation of Clinical Remission in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 3507–3516. [CrossRef]
9. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Nicodemus, C.F. CA125 Velocity at Relapse is a Highly Significant Predictor of Survival Post Relapse: Results of a 5-year Follow-up Survey to a Randomized Placebo-controlled Study of Maintenance Oregovomab Immunotherapy in Advanced Ovarian Cancer. *J. Immunother.* 2008, 31, 207–214.
14. Du Bois, A.; Floquet, A.; Kim, J.W.; Rau, J.; Del Campo, J.M.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 3374–3381.
17. Friedlander, M.; Rau, J.; Lee, C.; Meier, W.; Lesoin, A.; Kim, J.-W.; Poveda, A.; Buck, M.; Scambia, G.; Shimada, M.; et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters—patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 737–743.
19. Hainsworth, J.D.; Thompson, D.S.; Bismayer, J.A.; Gian, V.G.; Merritt, W.M.; Whorf, R.C.; Finney, L.H.; Dudley, B.S. Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *Cancer Med.* 2014, 4, 673–681.
20. Hall, G.D.; Brown, J.M.; Coleman, R.E.; Stead, M.; Metcalf, K.S.; Peel, K.R.; Poole, C.; Crawford, M.; Hancock, B.; Selby, P.J.; et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: Results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br. J. Cancer* 2004, 91, 621–626.
21. Harter, P.; Johnson, T.; Berton-Rigaud, D.; Park, S.Y.; Friedlander, M.; Del Campo, J.M.; Shimada, M.; Forget, F.; Mirza, M.R.; Colombo, N.; et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol. Oncol.* 2016, 140, 443–449.
22. Herzog, T.J.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Lhommé, C.; Markowska, J.; Ray-Coquard, I.; Sehouli, J.; Colombo, N.; Shan, M.; Petrenciuc, O.; et al. A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2013, 130, 25–30.

23. Kim, J.-W.; Mahner, S.; Wu, L.-Y.; Shoji, T.; Kim, B.-G.; Zhu, J.-Q.; Takano, T.; Park, S.-Y.; Kong, B.-H.; Wu, Q.; et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results from AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018, 28, 2–10.
26. Meier, W.; Du Bois, A.; Rau, J.; Gropp-Meier, M.; Baumann, K.; Huober, J.; Wollschlaeger, K.; Kreienberg, R.; Canzler, U.; Schmalfeldt, B.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without lonafarnib in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB–IV. *Gynecol. Oncol.* 2012, 126, 236–240.
35. Ray-Coquard, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Reuss, A.; Ricci, C.; Colombo, N.; Koch, H.; Goffin, F.; González-Martin, A.; Ottevanger, P.B.; et al. Final results from GCI/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 2020, 146, 439–448.
37. Sabbatini, P.J.; Harter, P.; Scambia, G.; Sehouli, J.; Meier, W.; Wimberger, P.; Baumann, K.H.; Kurzeder, C.; Schmalfeldt, B.; Cibula, D.; et al. Abagovomab as Maintenance Therapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—The MIMOSA Study. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 1554–1561.
41. Vergote, I.; Du Bois, A.; Floquet, A.; Rau, J.; Kim, J.-W.; Del Campo, J.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Colombo, N.; et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019, 155, 186–191. [CrossRef] [PubMed]
42. Vergote, I.; Scambia, G.; O'Malley, D.M.; Van Calster, B.; Park, S.Y.; Del Campo, J.M.; Meier, W.; Bamias, A.; Colombo, N.; Wenham, R.M.; et al. Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA-3/ENGOT-ov2/GOG-3001): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 862–876. [CrossRef]
43. Vergote, I.; Chekerov, R.; Amant, F.; Harter, P.; Casado, A.; Emerich, J.; Bauknecht, T.; Mansouri, K.; Myrand, S.P.; Nguyen, T.S.; et al. Randomized, Phase II, Placebo-Controlled, Double-Blind Study with and without Enzastaurin in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment Followed by Maintenance Treatment in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3127–3132. [CrossRef] [PubMed]
44. Vergote, I.B.; Jimeno, A.; Joly, F.; Katsaros, D.; Coens, C.; Despierre, E.; Marth, C.; Hall, M.; Steer, C.B.; Colombo, N.; 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, 320–326.

Tew et al, 2020 [15].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline

Hinweis:

*Für diese Leitlinie wurde auf die Darstellung der Hintergrundinformation zu den einzelnen Empfehlungen verzichtet, da eine Fülle von systematischen Reviews und Meta-Analysen zu den PARPis in den vorliegenden Anwendungsgebieten besteht. Der dargestellte Cochrane Review aus 2022 (Tattersall et al [14], s. Abschnitt **Cochrane Reviews**) beinhaltet die aktuellste und gleichzeitig eine methodisch hochwertige Synthese dieser Evidenz.*

Zielsetzung/Fragestellung

- to provide clinicians, other health care practitioners, patients, and caregivers with recommendations regarding the role of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) in the management of EOC [advanced-stage epithelial ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer] based on the best available evidence
 - Should PARPi therapy for EOC be repeated over the course of treatment?
 - In which patients with newly diagnosed EOC are PARPis recommended?
 - What are the histologic types of EOC for which PARPis are recommended?
 - What are the biomarker subsets for which PARPis are recommended?
 - Is PARPi monotherapy recommended for recurrent EOC? If so:
 - In which settings (eg, second-line maintenance or treatment of recurrent disease)?
 - At what dose and duration?
 - Are there settings where PARPis in combination with chemotherapy or other targeted therapy are recommended?
 - How should clinicians manage the specific toxicities of the various PARPis?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1, 2009, to May 3, 2019
- updated on April 20, 2020 for all studies (no limits) published since 2019/12/31

LoE

- COCHRANE RoB

GoR

- GRADE

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Strong Against Weak Against Weak For Strong For



Strength of Recommendation	Definition
Strong	A strong recommendation implies that most or all individuals will be best served by the recommended course of action.
Weak	A weak recommendation implies that not all individuals will be best served by the recommended course of action. There is a need to consider more carefully than usual the individual patient's circumstances, preferences, and values.

Empfehlungen (PARP in der Erstlinien-Erhaltungstherapie)

Anmerkung: Empfehlungen zur *Erstlinientherapie* werden ebenfalls dargestellt.

NOTE: These recommendations **pertain only to patients with EOC who have not previously received a PARPi**. The recommendations are based on clinical trial results and FDA approvals and do not necessarily capture regulatory approval in other jurisdictions.

CLINICAL QUESTION 1

Repeating PARPi—Should PARPi therapy for EOC be repeated over the course of treatment?

Recommendation 1.0—Repeating PARPi therapy in the treatment of EOC is not recommended at this time. Consideration should be made as to the best time in the life cycle of an individual patient's EOC in which to use PARPi; clinical trial participation is encouraged

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: strong).

CLINICAL QUESTION 2

Newly Diagnosed Ovarian Cancer—For which patients with newly diagnosed EOC are PARPi recommended?

- What are the histologic types of EOC for which PARPis are recommended?
- What are the biomarker subsets for which PARPis are recommended?

Recommendation 2.0—PARPis are not recommended for use in initial treatment of early-stage (ie, stage I-II) EOC, because there is insufficient evidence to support use in this population.

(Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: strong)

Recommendation 2.1—Women with newly diagnosed stage III-IV EOC whose disease is in CR/PR to first-line, platinum-based chemotherapy should be offered PARPi maintenance therapy with olaparib (for those with germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 genes) or niraparib (all women) for treatment of high-grade serous or endometrioid ovarian cancer.

PARPi maintenance therapy should consist of olaparib (300 mg orally every 12 hours for 2 years) or niraparib (200–300 mg orally daily for 3 years). Longer duration could be considered in selected individuals.

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2—The addition of olaparib to bevacizumab maintenance may be offered to patients who have stage III-IV, high-grade serous or endometrioid ovarian cancer and germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes and/or genomic instability, as determined by Myriad myChoice CDx, and who have a CR/PR to chemotherapy plus bevacizumab combination

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: strong; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.3—Inclusion of the PARPi veliparib with combination chemotherapy followed by veliparib maintenance therapy cannot be recommended at this time. There are no data that this approach is superior, equal, or less toxic than a switch maintenance

(Type: evidence based; benefits/harms ratio unknown; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Note: As of this writing, veliparib is not commercially available.

Übergeordnete Fragestellungen unabhängig von der Therapielinie

CLINICAL QUESTION 4

PARPi in Combination—Are there settings where a PARPi in combination with chemotherapy or other targeted therapy are recommended?

Recommendation 4.0—PARPis are not recommended for use in combination with chemotherapy, other targeted agents, or immune-oncology agents outside the context of a clinical trial. Clinical trial participation is encouraged

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

CLINICAL QUESTION 5

Adverse Events—How should clinicians manage the specific toxicities of the various PARPis?

Recommendation 5.0 Anemia

a. Patients requiring a blood transfusion for symptom relief and/or hemoglobin level < 8 g/dL should be monitored. PARPi dose should be reduced with evidence of repeated anemia to avoid multiple transfusions.

b. Patients with progressive anemia may be offered growth factor per ASCO guidelines and physician and patient comfort.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.1 Neutropenia

a. Growth factor is not indicated for use in patients receiving daily PARPi.

b. Neutropenia (grade 4 lasting \geq 5–7 days or associated with fever) should result in dose hold until recovery of infection and granulocyte count, then dose may be reduced. Growth factor support may be used in this setting to support patient safety during the drug hold.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.2 Platelets

a. Thrombocytopenia is most common with niraparib. Niraparib dosing guidelines should be used to lower starting dose (200 mg) based on weight and platelet count.

b. Discontinue PARPi for persistent thrombocytopenia or significant bleeding despite dose reduction.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.3 Persistent cytopenia

a. Evaluation for treatment-related MDS/AML should be initiated in patients with persistent cytopenia that occurs despite drug hold.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.4 Nausea

a. Many patients will have tachyphylaxis of nausea symptoms over the first cycle of therapy.

b. Persistent nausea requiring daily antiemetic intervention, causing a reduction in performance status, and/or resulting in > 5% weight loss should result in dose reduction.

(Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2022) am 22.09.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Ovarian Neoplasms"] OR [mh "Fallopian Tube Neoplasms"] OR [mh "Peritoneal Neoplasms"]
2	(ovar* OR (fallopian NEXT tube) OR tubal OR (primary AND peritone*) OR (serous NEXT surface NEXT papillary)):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.09.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	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 lesion*[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	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) 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

#	Suchfrage
	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]))))))))
7	((#6) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.09.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
6	((#5) AND ("2017/09/01"[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]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.09.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
-
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cheng H, Yang J, Liu H, Xiang Y.** Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2021;304(2):285-296.
2. **Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z.** Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2020;30(10):1576-1582.
3. **Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S.** Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. ESMO Open 2022;7(5):100558.
4. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2021;162:103336.
5. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** An Ontario health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline: consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. Curr Oncol 2021;28(2):1114-1124.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; S3-Leitlinie, Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 032-035OL. 05.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf.
8. **Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, et al.** PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Bjog 2021;128(3):485-493.
9. **Luo J, Ou S, Wei H, Qin X, Jiang Q.** Comparative efficacy and safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase inhibitors in patients with ovarian cancer: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2022;12:815265.
10. **Pagkali A, Mamais I, Michalinos A, Agouridis AP.** Safety profile of Niraparib as maintenance therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Curr Oncol 2022;29(1):321-336.

11. **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.
12. **Skelin M, Šarčević D, Lešin Gaćina D, Mucalo I, Dilber I, Javor E.** The effect of PARP inhibitors in homologous recombination proficient ovarian cancer: meta-analysis. *J Chemother* 2022:1-8 [Online ahead of print].
13. **Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al.** The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:83-89.
14. **Tattersall A, Ryan N, Wiggans A, Rogozińska E, Morrison J.** Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(2):CD007929. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub4>.
15. **Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al.** PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3468-3493.
16. **Ying Z, Qi D, Chaoran W, Min H, Miao W, Qin L.** PARP Inhibitors rising as an epoch-making strategy in first-line maintenance therapy of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2022:1-12.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-011

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	
Datum der Erstellung	3. März 2023

Indikation
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i> -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
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-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 haben, ist eine zusätzliche Erhaltungstherapie unter Einsatz von</p> <ul style="list-style-type: none"> - PARP Inhibitor (Niraparib oder Olaparib) - PARP Inhibitor + Bevacizumab (Olaparib) - Bevacizumab bei Kontraindikationen gegen PARP Inhibitoren <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die</p>

genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären *BRCA*-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadien I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.

Die aktuelle S3 Leitlinie hat diese Empfehlungen gegeben [2]:

- Die Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.
- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.
- Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:
 - Bevacizumab
 - PARP-Inhibitor
 - PARP-Inhibitor + Bevacizumab.

Auf der Basis der aktuellen Auswertung von PAOLA-1 ändert sich die Bewertung von PARP-Inhibitor + Bevacizumab. Olaparib / Bevacizumab führte gegenüber Bevacizumab bei HRD+ Patientinnen zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [3]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war besonders bemerkenswert angesichts einer hohen Crossover-Rate mit Einsatz von PARP-Inhibitoren (PARPi) im Kontrollarm bei Rezidiv/Progress. Die Rate schwerer Nebenwirkungen entsprach dem Substanzklassenspektrum von PARPi und von Bevacizumab. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 19,6% im Olaparib / Bevacizumab- versus 6,1% im Bevacizumab-Arm [4].

Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland [5].

Andere alternative Erhaltungstherapien existieren zu diesem Zeitpunkt nicht.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind vor allem abhängig von Kontraindikationen gegenüber den empfohlenen Therapieoptionen und vom Therapieziel.

Referenzliste:

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, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
3. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-evaluating-maintenance-olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-in-pat>
4. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/898/>
5. Harter P et al., 2018. <https://www.eierstock-krebs.de/literatur-zum-qualitaetssicherungsprogramm-der-kommission-ovar-der-arbeitsgemeinschaft-gynaekologische-onkologie-ago-e-v/>