

**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-213 Rucaparib**

Stand: Oktober 2023

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

### Rucaparib

[zur Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

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

- 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

- Olaparib: Beschlüsse vom 21.09.2023 und 20.04.2023
- Niraparib: Beschluss vom 20.05.2021

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib L01XK03 Rubraca	<b>zu prüfendes Anwendungsgebiet:</b> Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).
<b>Zytostatika</b>	
Carboplatin L01XA02 generisch	Ribocarbo-L ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- epitheliale Ovarialkarzinome</li> <li>- [...]</li> </ul>
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms</li> <li>- [...]</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> <li>- [...]</li> </ul>
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom</li> <li>- [...]</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Melphalan L01AA03 generisch</p>	<p>Melphalan-ratiopharm wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [...] Melphalan-ratiopharm kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 generisch</p>	<p>Ovarialkarzinom: In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder mit einem Resttumor (&gt; 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin. [...]</p>
<p>Treosulfan L01AB02 Ovastat</p>	<p>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.</p>
<p><b>PARP-Inhibitoren</b></p>	
<p>Niraparib L01XK02 Zejula</p>	<p>Zejula wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 Peritoneal-karzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.</li> </ul> <p>[...]</p>
<p>Olaparib L01XK01 Lynparza</p>	<p>Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>[...] Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- 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 in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem 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.

### VEGF-Antikörper

Bevacizumab  
L01FG01  
generisch

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.

[...]

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-213 (Rucaparib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30. August 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	12
3.3 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	42
Referenzen .....	45

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
EOC	epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRP	homologous recombination proficiency
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
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PARP	poly(ADP-ribose) polymerase
PFS	Progression-free Survival
PR	partial response
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SevAEs	Severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein (vollständig oder partiell) Ansprechen zeigen

*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 *Ovarialkarzinom* 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), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.09.2022 durchgeführt, die folgende am 14.06.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen 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 2350 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 20 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Tattersall A et al., 2022 [15].**

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

#### **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
<b>Newly-diagnosed EOC</b>												
PAOLA-1	Ola-parib+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						
<b>Patient or population:</b> newly-diagnosed EOC <b>Setting:</b> specialist hospital <b>Intervention:</b> PARPi with chemotherapy <b>Comparison:</b> 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 <sup>a</sup>	<b>685 per 1000</b> (529 to 797)	<b>HR 0.82</b> (0.49 to 1.38) [survival without evidence of disease progression]	1564 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>b,c,d,e</sup>	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 <b>-2.89</b>	<b>1.56 higher</b> (0.42 lower to 3.55 higher)	-	744 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate <sup>c,d</sup>	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	<b>505 per 1000</b> (478 to 536)	<b>RR 1.13</b> (1.07 to 1.20)	1549 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High <sup>c</sup>	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.gradepro.org/presentations/#/isof/isof\\_question\\_revman\\_web\\_426407798344781835](https://gdt.gradepro.org/presentations/#/isof/isof_question_revman_web_426407798344781835).

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Downgraded by two levels for inconsistency (I2>90%)

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

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

<sup>e</sup> 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)	Nº 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 <sup>a</sup>	679 per 1000 (583 to 754)	HR 0.81 (0.59 to 1.13) [survival]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate <sup>b,c</sup>	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 <sup>d</sup>	549 per 1000 (269 to 763)	HR 0.42 (0.19 to 0.92) [survival without evidence of disease progression]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low <sup>e,f</sup>	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) <sup>g</sup>	-	362 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate <sup>h,i,j</sup>	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 <sup>i,k</sup>	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.

- <sup>a</sup> The control risk of being alive at 36 months (62%) was taken from the control arm of the ICON7 study.
- <sup>b</sup> Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)
- <sup>c</sup> Note: Analysis based on immature data
- <sup>d</sup> 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.
- <sup>e</sup> Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity  $I^2 > 90\%$ ), which was probably caused by the population recruited in both studies (SOLO1 included only women with BRCA mutation)
- <sup>f</sup> 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.
- <sup>g</sup> adjusted mean change from baseline to 2 years
- <sup>h</sup> Note: data limited to a population of patients with BRCA mutation
- <sup>i</sup> Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate)
- <sup>j</sup> Note: A single study contributed data for this outcome
- <sup>k</sup> Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity  $I^2 > 80\%$ )

### 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

---

### Gaitskell K et al., 2023 [3].

*New search for studies and content updated (conclusions changed), published in Issue 4, 2023.*

Angiogenesis inhibitors for the treatment of epithelial ovarian cancer

### Fragestellung

To compare the effectiveness and toxicities of angiogenesis inhibitors for treatment of epithelial ovarian cancer (EOC).

### Methodik

#### Population:

- We included adult women (and other females), aged 18 and over, with histologically-proven epithelial ovarian cancer (EOC) (including high grade serous tubal and primary peritoneal malignancies).

#### Intervention:

- angiogenesis inhibitors

#### Komparator:

- standard chemotherapy, other types of anti-cancer treatment, other angiogenesis inhibitors with or without other treatments, or placebo/no treatment in a maintenance setting

Endpunkte:

- OS (primär), PFS, QoL, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central, Medline, Embase, Sept. 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

**Ergebnisse**

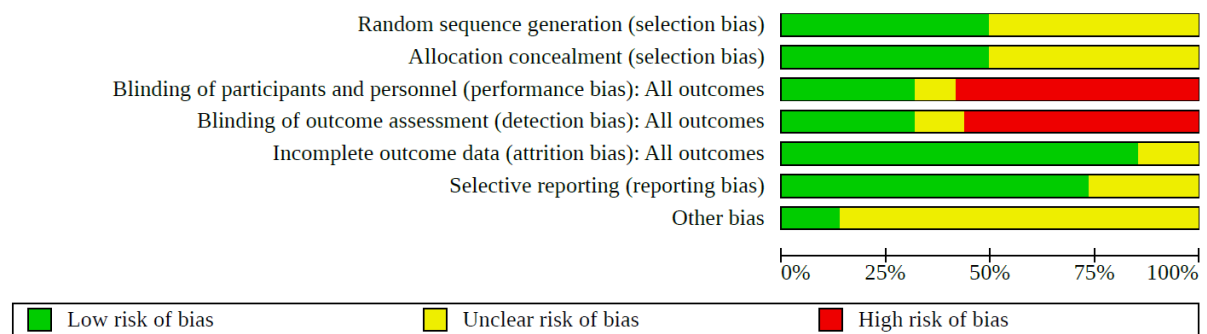
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 50 RCTs (N=14.836), davon 13 first-line, davon 6 RCTs (N=3.672) mit Bevacizumab (ANTHALYA; GEICO-1205; GOG-0218; GOG-0241; ICON7; Zhao 2015). Andere Auswertungen nicht berücksichtigt, da Wirkstoffe nicht für Indikation zugelassen.

Charakteristika der Population/Studien:

- FIGO-Stadium II-IV

Qualität der Studien:



- Von den hier relevanten Studien hat nur die GOG-0218-Studie ein niedriges, alle anderen ein hohes oder unklares (Zhao 2015) RoB

Studienergebnisse:

*Hier nur Ergebnisse für Bevacizumab im AWG dargestellt*

- 1. Chemotherapy with bevacizumab compared to chemotherapy alone (placebo for all in the maintenance phase), 1 RCT, N=1.873
  - OS: kein signifikanter Unterschied
  - PFS: kein signifikanter Unterschied
  - QoL: kein signifikanter Unterschied
  - Toxizität: höheres Risiko für Hypertonie in Bevacizumab-Gruppe (RR 2.33, 95% CI 1.55;3.26) und Neutropenie (RR 1.16, 95% CI 1.06;1.26)
- 2. Chemotherapy with bevacizumab followed by maintenance bevacizumab compared to chemotherapy alone in newly-diagnosed EOC, 2 RCTs, N=2.776
  - OS: kein signifikanter Unterschied in Gesamtgruppe
    - Subgruppenauswertung (retrospektiv) für Gruppe mit hohem Risiko: HR 0.86, 95% CI 0.76;0.98, p=0,007; N=1.316
  - PFS: kein signifikanter Unterschied
  - QoL: MD -6.40, 95% CI -8.86 to -3.94; 1 RCT, N=890 zu ungunsten Bevacizumab-Gruppe nach 54 Wochen

- Toxizität: höheres Risiko für Hypertonie in Bevacizumab-Gruppe (RR 4.27, 95% CI 3.25;5.60), venöse thromboembolische Ereignisse (RR 1.39, 95% CI 1.02;1.89;), arterielle thromboembolische Ereignisse (RR 1.93, 95% CI 1.05;3.57), 2 RCTs, N=2.707 und gastrointestinale Perforation (RR 3.71, 95% CI 1.04;13.23) 1 RCT, N=1.498

**Summary of findings 1. Chemotherapy with bevacizumab followed by maintenance bevacizumab compared to chemotherapy alone in newly-diagnosed EOC**

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with chemotherapy alone	Risk with chemotherapy with bevacizumab and as maintenance				
<b>Overall survival (OS)</b> Assessed with: survival rate Follow-up: range 48.9 to 102.9 months	Average <sup>a</sup> 590 per 1000	599 per 1000 (569 to 629)	HR 0.97 (0.88 to 1.07) (alive)	2776 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b,c</sup>	Chemotherapy with bevacizumab likely results in little to no difference in overall survival.
<b>Progression-free survival (PFS)</b> Assessed with: progression-free rate according to RECIST criteria Follow-up: range 17.4 to 48.9 months	Average <sup>d</sup> 550 per 1000	612 per 1000 (534 to 682)	HR 0.82 (0.64 to 1.05) (progression-free)	2746 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>b,c,e</sup>	The evidence is very uncertain about the effect of chemotherapy with bevacizumab on progression-free survival.
<b>Quality of life (QoL)</b> Assessed with: EORTC core QoL questionnaire (QLQ-C30) Scale from: 0 to 100 Follow-up: 54 weeks	The mean global quality of life score was 76.1	MD 6.4 score lower (8.86 lower to 3.94 lower)	-	890 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	Chemotherapy with bevacizumab results in a slight reduction in global quality of life.
<b>Any adverse event grade ≥ 3</b> Assessed with: CTCAE version 3.0-5.0 where reported	566 per 1000	657 per 1000 (606 to 713)	RR 1.16 (1.07 to 1.26)	1485 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b</sup>	Chemotherapy with bevacizumab likely increases any adverse event (grade ≥ 3) slightly.
<b>Hypertension (grade ≥ 2)</b> Assessed with: CTCAE version 3.0-5.0 where reported	44 per 1000	224 per 1000 (86 to 587)	RR 4.27 (3.25 to 5.60)	2707 (2 RCTs)	⊕○○○ Low <sup>f</sup>	Chemotherapy with bevacizumab may result in a large increase in hypertension (grade ≥ 2).
<b>Bowel fistula / perforation (grade ≥ 3)</b>	-	-	-	-	-	Outcome not reported

<sup>a</sup>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; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOC: epithelial ovarian cancer; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: hazard ratio; MD: mean difference; QoL: quality of life; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 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.

<sup>a</sup>The control risk is an average number of participants reported alive at 36 months in ICON7 2015, GOG-0218 2019 and AGO-OVAR 12 2020 trials (chemotherapy alone arms)

<sup>b</sup>Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no difference)

<sup>c</sup>Evidence of non-proportionality of hazards

<sup>d</sup>The control risk is an average number of participants reported progression-free at 12 months in ICON7 2015, GOG-0218 2019, AGO-OVAR 12 2020, and TRINOVA-3 2019 trials (chemotherapy alone arms)

<sup>e</sup>Downgraded by two levels due to inconsistency (an indicator of statistical heterogeneity, I<sup>2</sup> > 80%)

<sup>f</sup>Downgraded by two levels due to inconsistency (an indicator of statistical heterogeneity, I<sup>2</sup> = 90%)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Based on available evidence, bevacizumab given with chemotherapy and then continued as a maintenance treatment results in little to no difference in OS and a slight reduction in QoL compared to chemotherapy alone. The combination likely results in little to no difference in any adverse events (grade J 3). The evidence on the effect on PFS and hypertension (grade J 2) is very uncertain.



## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Jiang X et al.,2020 [7].**

Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer

#### **Fragestellung**

PARP inhibitors are a novel targeted anti-cancer drug and a large number of clinical studies on PARP inhibitors have been accomplished. This updated meta-analysis was conducted to evaluate the efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced-stage epithelial ovarian cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- Women aged 18 years or older with histologically or cytologically diagnosed epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer

##### Intervention:

- PARP inhibitors or PARP inhibitors plus chemotherapy

##### Komparator:

- Placebo or chemotherapy or chemotherapy plus placebo

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR and occurrence of AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, and Scopus up to April 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 Studien; 3 dieser Studien sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant (siehe Markierung unter Charakteristika der Population)

## Charakteristika der Population:

References, study	Design	No. of Pts (Int/Con)	Intervention arm	Control arm	Timing of treatment	Respond to platinum-based therapy	No. of BRCAm Pts (%)	No. of HRD Pts (%)	No. of BRCAw Pts (%)	Median PFS, months (Int/Con)	PFS HR (95% CI)
Coleman et al. (23), ARIEL 3	Phase III, double-blind	564 (375/189)	Rucaparib 600 mg twice daily	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	196 (34.8)	354 (62.8)	368 (65.2)	10.8/5.4	0.36 (0.30-0.45)
Coleman et al. (24), VELIA	Phase III, double-blind	1,140 (382/383/375) <sup>a</sup>	Veliparib 150 mg twice daily plus PC followed by veliparib 300/400 mg twice daily maintenance (the veliparib-throughout group) <sup>b</sup> ; Veliparib 150 mg twice daily plus PC followed by placebo maintenance (the veliparib-combination-only group)	Placebo plus PC followed by placebo maintenance	First-line maintenance treatment (the veliparib-throughout group); Primary treatment (the veliparib-combination-only group)	NA	298 (26.1)	627 (55.0)	742 (65.1)	22.5/17.3 (the veliparib-throughout group); 15.2/17.3 (the veliparib-combination-only group)	0.88 (0.56-0.83) (the veliparib-throughout group); 1.07 (0.90-1.20) (the veliparib-combination-only group)
González-Martín et al. (25), PRIMA	Phase III, double-blind	733 (497/246)	Niraparib 300 mg once daily <sup>c</sup>	Placebo	First-line maintenance treatment	NA	223 (30.4)	373 (50.9)	399 (64.4)	13.8/8.2	0.62 (0.50-0.76)
Kaye et al. (26), ICEBERG 3	Phase II, open-label	97 (64/33)	Olaparib 200 or 400 mg twice per day	PLD	Recurrent treatment	Sensitive and resistant	97 (100)	97 (100)	0 (0)	6.5/7.1 (200mg) 8.5/7.1 (400mg)	0.88 (0.51-1.56)
Kummar et al. (27)	Phase II, open-label	75 (37/38)	Veliparib 60 mg once daily plus oral cyclophosphamide	Oral cyclophosphamide	Recurrent treatment	Sensitive and resistant	31 (41.3)	NA	1 (1.3)	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>
Ledermann et al. (14, 21, 22), Study 19	Phase II, double-blind	265 (136/129)	Olaparib 400 mg twice a day (capsules)	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	136 (51.3)	NA	118 (44.5) <sup>e</sup>	8.4/4.8	0.35 (0.25-0.49)
Mirza et al. (18), NOVA	Phase III, double-blind	553 (372/181)	Niraparib 300 mg once daily	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	250 (45.2)	365 (66.0)	249 (45.0)	NA	0.38 (0.30-0.49) <sup>f</sup>
Moore et al. (28), SOLO1	Phase III, double-blind	391 (260/131)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Placebo	First-line maintenance treatment	NA	391 (100)	391 (100)	0 (0)	NA	0.30 (0.23-0.41)
Oza et al. (29)	Phase II, open-label	162 (81/81)	Olaparib 200 mg twice daily plus PC followed by olaparib 400 mg twice daily maintenance (capsules)	PC alone without further treatment	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	41 (25.3)	NA	66 (40.7)	12.2/9.6	0.51 (0.34-0.77)
Penson et al. (30), SOLO3	Phase III, open-label	266 (178/88)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Physician's choice single-agent chemotherapy <sup>g</sup>	Recurrent treatment	Sensitive	266 (100)	266 (100)	0 (0)	13.4/9.2	0.62 (0.43-0.91)
Pujade-Lauraine et al. (15), SOLO2	Phase III, double-blind	295 (196/99)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	295 (100)	295 (100)	0 (0)	19.1/5.5	0.30 (0.22-0.41)
Ray-Coquard et al. (31), PAOLA1	Phase III, double-blind	806 (537/269)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets) plus bevacizumab	Bevacizumab	First-line maintenance treatment <sup>h</sup>	NA	241 (29.9)	387 (48.0)	565 (70.1)	22.1/16.6	0.59 (0.49-0.72)

No., number; Pts, patients; Int, intervention arm; Con, control arm; BRCAm, BRCA mutated; HRD, homologous-recombination deficiency; BRCAw, BRCA wild-type; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not available; PC, paclitaxel and carboplatin; PLD, pegylated liposomal doxorubicin.

<sup>a</sup>A total of 382 patients was included in the veliparib-throughout group, 383 in the veliparib-combination-only group and 375 in the control group.

<sup>b</sup>After completing chemotherapy, patients received veliparib at a dose of 300 mg twice daily for 2 weeks (transition period) and then veliparib at a dose of 400 mg if the dose in the transition period was not without associated side effects.

<sup>c</sup>Patients received niraparib 200 mg once daily with a baseline body weight of <77 kg, a platelet count of <150,000 per cubic millimeter, or both.

<sup>d</sup>The primary endpoint of this trial was Overall Response Rate (ORR) and the data of PFS was not available.

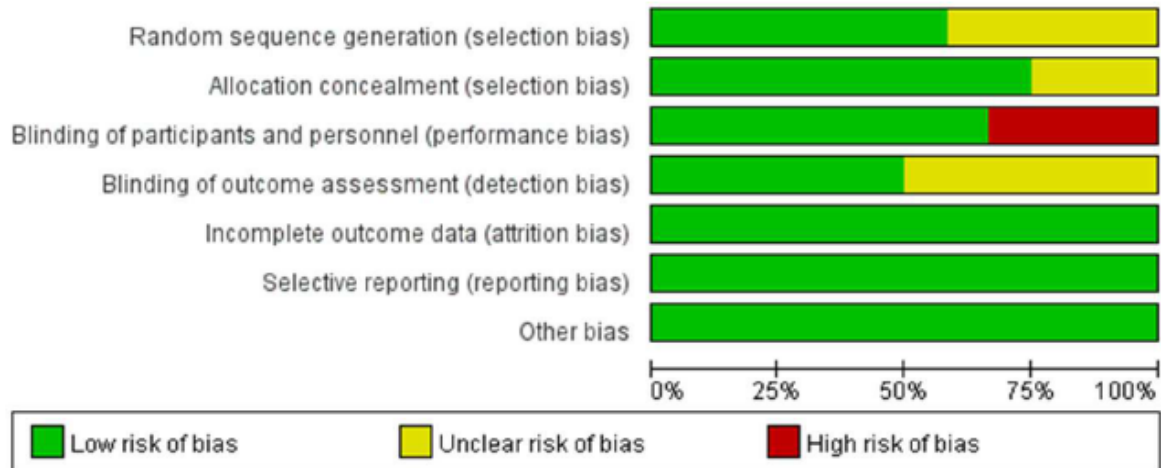
<sup>e</sup>Wild-type BRCA included patients with no known BRCA mutation and those with a BRCA mutation of unknown significance.

<sup>f</sup>The HR of the whole population from NOVA which was not shown directly was calculated from the subgroups using the generic inverse of variance method.

<sup>g</sup>Physician's choice single agent chemotherapy contained paclitaxel, topotecan, pegylated liposomal doxorubicin, or gemcitabine.

<sup>h</sup>Before the first-line maintenance treatment, patients were required to have had a clinical complete or partial response to primary treatment with platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab.

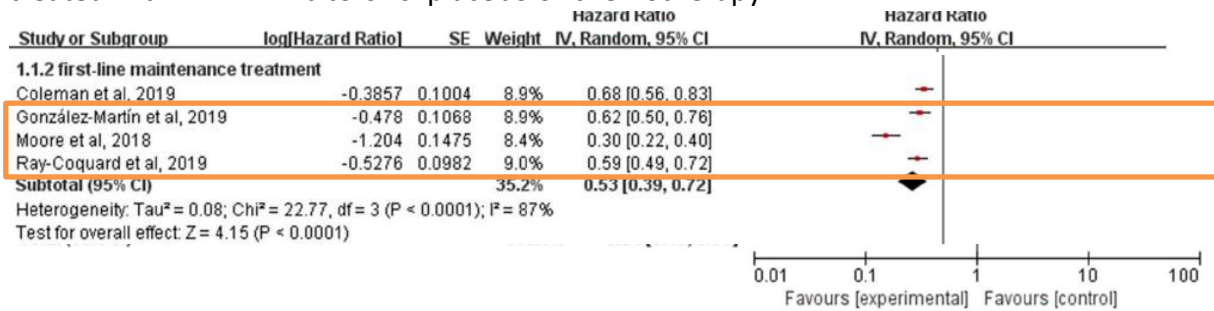
## Qualität der Studien:



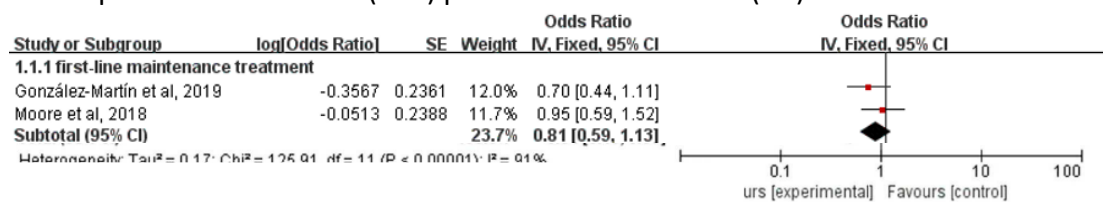
- Es liegen keine separaten Angaben zur Qualitätsbewertung der drei relevanten Primärstudien vor.

Studienergebnisse:

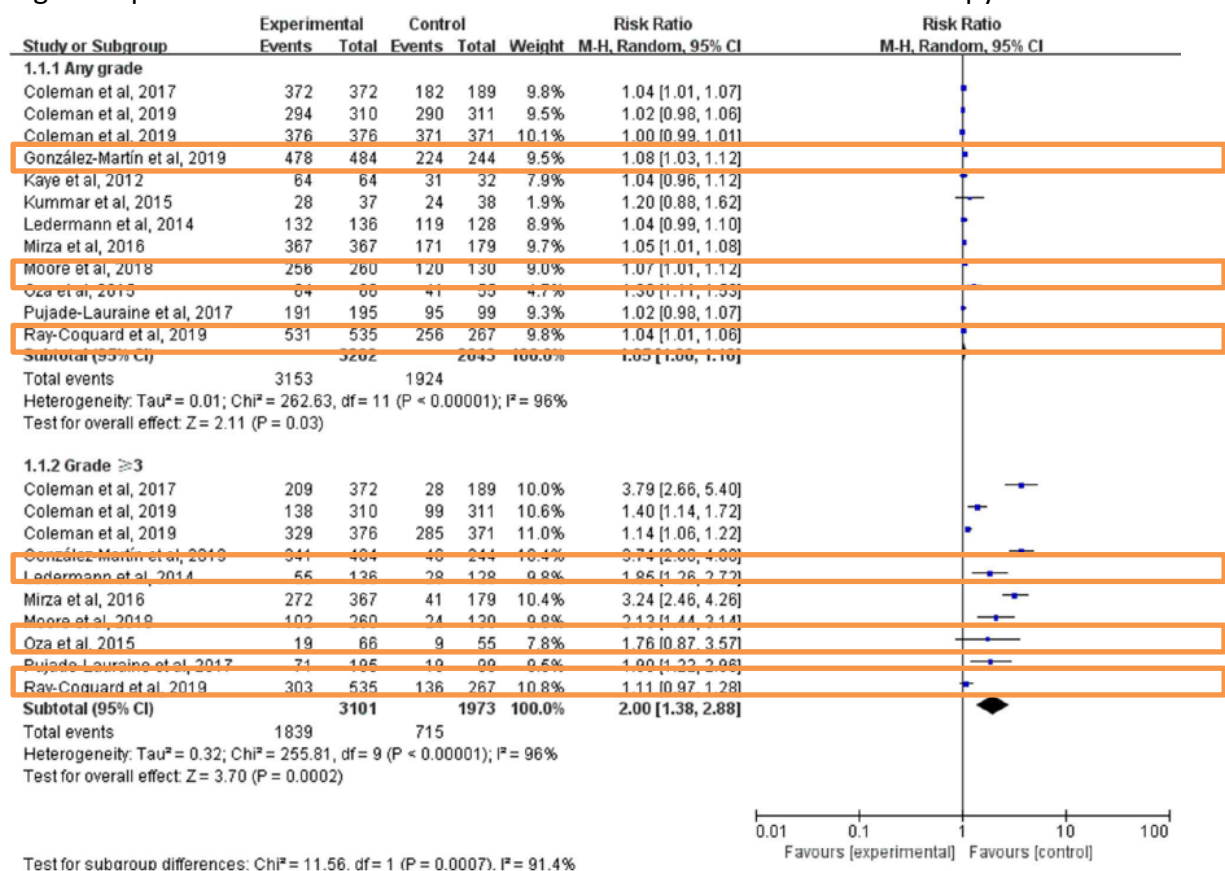
Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing progression-free survival (PFS) of patients treated with PARP inhibitors vs. placebo or chemotherapy



Forest plot of hazard ratios (HRs) plot for overall survival (OS)



Forest plot of risk ratios (RRs) comparing adverse events (AEs) of any grade or grade 3 or higher in patients treated with PARP inhibitors vs. Placebo or chemotherapy



### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results confirmed that PARP inhibitor are an effective and well-tolerated therapy for patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. PARP inhibitors showed encouraging survival benefits in terms of PFS and ORR. It could statistically significantly improve PFS regardless of BRCA genes mutations, homologous-recombination status, and treatment lines. However, no difference of OS between the PARP inhibitors group and the control group was observed and further studies should be performed. PARP inhibitors were associated with a statistically significant higher risk of hematologic events and regular examination was recommended. However, different PARP inhibitors may have different toxicities profile.

### Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs mit vergleichbarer Fragestellung und vergleichbaren Ergebnissen vor:

- Hirte H et al., 2021 [5]: There are four biologic agents that show benefit as maintenance therapy without obvious decrease in QoL and include olaparib, niraparib, veliparib and bevacizumab in stage III or IV targeted patients.

**Table 2**  
Options for maintenance therapy agents in patients with newly diagnosed stage III or IV EOC<sup>a</sup>.

Medication agent	Usage and maintenance time	Patient population		
		With pathogenic BRCA variant	With HRD	Without HRD
Olaparib <sup>b</sup> (PARP inhibitor)	300 mg by mouth twice a day for up to 2 years or until progression	Yes	Unclear	Unclear
Niraparib <sup>b</sup> (PARP inhibitor)	200–300 mg by mouth once a day for 3 years	Yes	Yes	Yes
Veliparib <sup>b,c</sup> (PARP inhibitor)	150 mg by mouth twice a day for 6 cycles at adjuvant therapy, and then 400 mg twice a day up to 12 cycles	Yes	Yes	Unclear
Bevacizumab <sup>c</sup> (Anti-VEGF monoclonal antibody)	7.5 mg/kg, IV 3-weekly for 6 cycles at adjuvant therapy and then up to 12 cycles or until progression	Yes for high-risk <sup>d</sup>	Yes for high-risk <sup>d</sup>	Yes for high-risk <sup>d</sup>

- Cheng H et al., 2021 [2]: The results of the meta-analysis indicated that compared with placebo, PARP inhibitor maintenance therapy is associated with an increase in PFS. PARP inhibitors have a positive effect on both the BRCA mutation positive population and non-BRCA mutation population. However, compared with the non-BRCA, PARP inhibitors have a greater effect than placebo in the BRCA mutation population.
- Lin Q et al., 2021 [10]: Our results indicate the possibility of using PARPis as firstline maintenance therapy to prevent recurrence in advanced ovarian epithelial cancer
- Batalini et al. 2023 [1]: Our results confirm that both patients with BRCAm or either of the commercially available HRD biomarker derive a clinically meaningful benefit from PARPi, and the benefit in patients that are HRP is much less pronounced overall and was not statistically significant for patients in the first-line setting.
- Shao et al. 2021 [14]: As first-line maintenance therapy, PARPis greatly benefit PFS of patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

- Yang Y et al., 2023 [18]: Our analysis showed that olaparib substantially prolonged PFS in patients with advanced OC; however, no statistically significant differences were detected in OS and ORR.
- Ruscito et al., 2020 [13]: Results of this meta-analysis highlight that PARPi agents account for a significant improvement in terms of PFS in both recurrent and primary ovarian cancer setting, either being added as single agent maintenance therapy or in combination with chemotherapy or with other target therapies.
- Ying et al., 2022 [19]: PARPi as first-line maintenance therapy significantly improves the PFS in AOC patients who have undergone platinum-based chemotherapy, especially in BRCAmut population and HRD positive population. The OS benefit is not conspicuous, but more mature data may provide support.
- Peters et al. 2023 [12]: Patients with macroscopic residual disease benefit from PARPi at the same extent as cases with complete gross resection. However, patients with complete gross resection who were treated with PARPi show the most favourable PFS rates.
- Purwar et al. 2023 [13]: The results of this meta-analysis suggest that PARP inhibitors have a role in epithelial cancers of ovary, both in the platinum-sensitive and platinum-resistant ovarian cancers in the first line as well in the recurrence. The results further suggest that in the future, PARP inhibitors can be used in epithelial ovarian cancer without HR and BRCA testing as they provide meaningful clinical benefits in terms of improved PFS in all the subgroups.

---

### **Gulia S et al., 2022 [4].**

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[15]**

Charakteristika der Population:

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

Characteristics	Experimental arm (PARPi) N (%)	Control arm (placebo) N (%)	Total population N (%)
	1666	1021	2687
Age			
<65	1082 (65%)	674 (66%)	1756 (65%)
>65	584 (35%)	347 (34%)	931 (35%)
ECOG score			
0	1139 (69%)	694 (68%)	1833 (68%)
1	516 (31%)	318 (32%)	834 (32%)
Stage			
III	1211 (73%)	742 (73%)	1953 (73%)
IV	455 (27%)	279 (27%)	734 (27%)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy			
Yes	794 (48%)	458 (45%)	1252 (47%)
No	858 (52%)	563 (55%)	1421 (53%)
Response after first-line therapy			
CR	915 (55%)	639 (63%)	1554 (58%)
PR	526 (32%)	360 (35%)	886 (33%)
Deleterious BRCA mutation			
gBRCA mutated	440 (26%)	194 (19%)	634 (23%)
tBRCA mutated	185 (11%)	109 (10%)	294 (11%)
g/tBRCA mutated	152 (9%)	71 (7%)	223 (8%)
HRD status			
HRD positive including BRCA mutated	621 (37%)	410 (40%)	1031 (39%)
HRD positive excluding BRCA mutated	192 (12%)	110 (11%)	302 (11%)
HRD negative	486 (29%)	289 (28%)	775 (29%)
HRD unknown	161 (9%)	92 (9%)	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	Velia		
				Coleman RL	
				Conquard IR	
				Martin AS	
				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
							3	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**

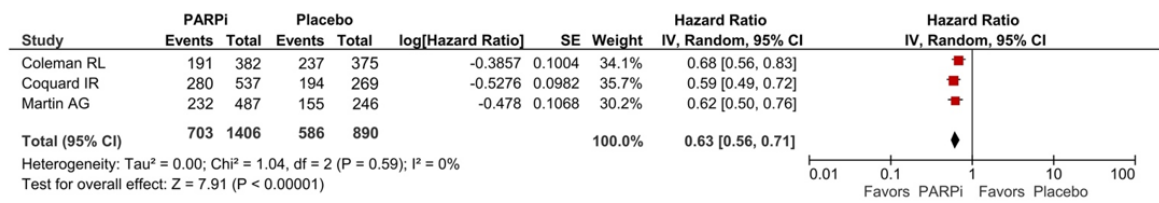
- **Median PFS**
  - performed in data extracted from four studies (PRIMA, PAOLA-1, VELIA, and SOLO-1) with 1505 patients and 732 events in the PARPi group and 929 patients and 624 events in the placebo group.
  - **Patients with germline and/or tumor BRCA mutation:**
    - The median PFS was significantly 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; I<sup>2</sup> = 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;  $I^2 = 72\%$ ];
- **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;  $I^2 = 0\%$ ];
- **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;  $I^2 = 0\%$ ];

### 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



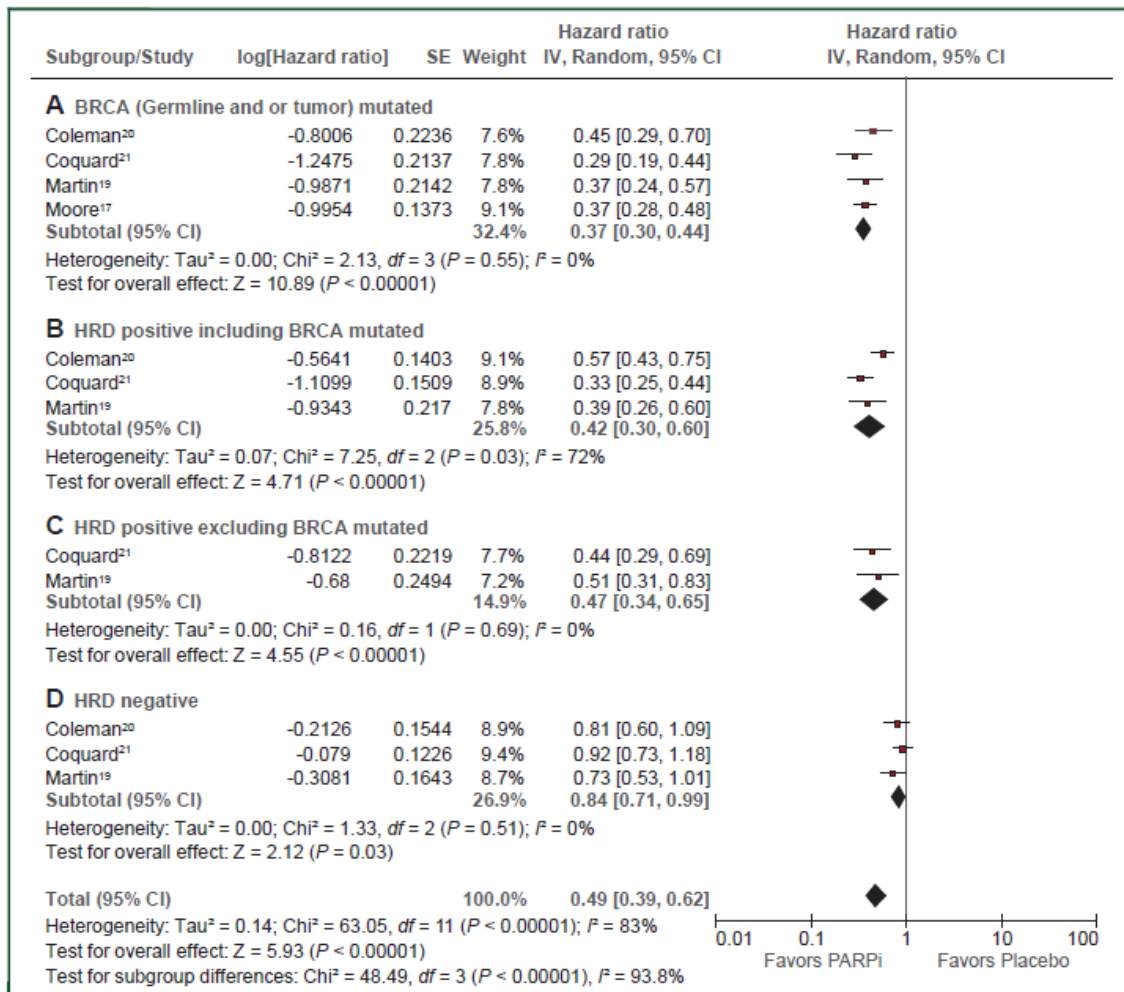


Figure 3. Progression-free survival comparing PARPi versus placebo in subgroups: forest plots of individual patient data from four RCTs. (A) Germline and/or tumor BRCA mutated. (B) HRD positive including BRCA mutated. (C) HRD positive excluding BRCA mutated. (D) HRD negative. CI, confidence interval; 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 (I<sup>2</sup> 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 PAOLA-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

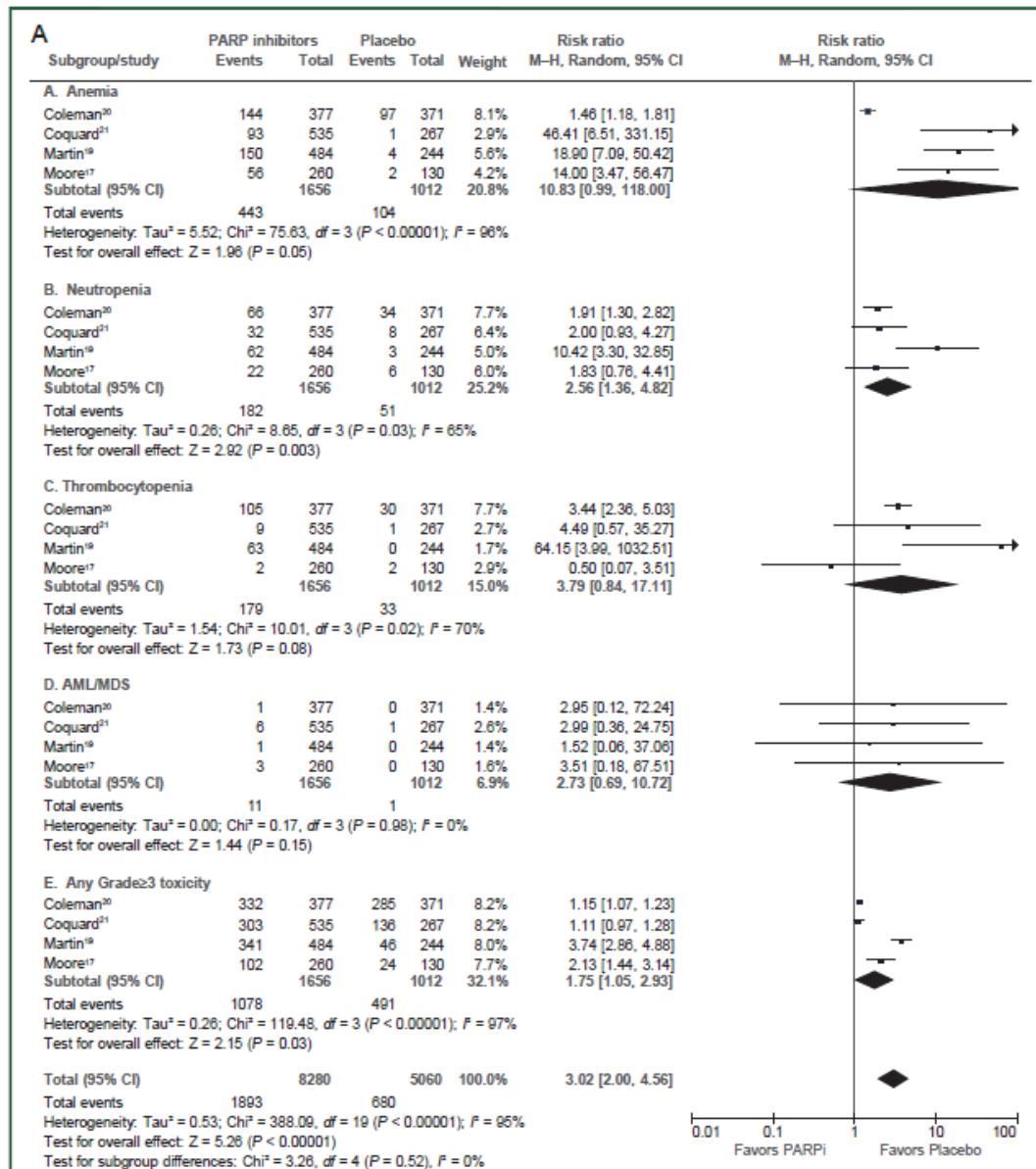


Figure 4. Analysis of toxicities (≥grade III) in PARP inhibitor versus placebo based on published estimates. (A) Hematological toxicities. (B) Nonhematological toxicities. (C) Dose reduction and treatment discontinuation. AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; MDS, myelodysplastic syndrome;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

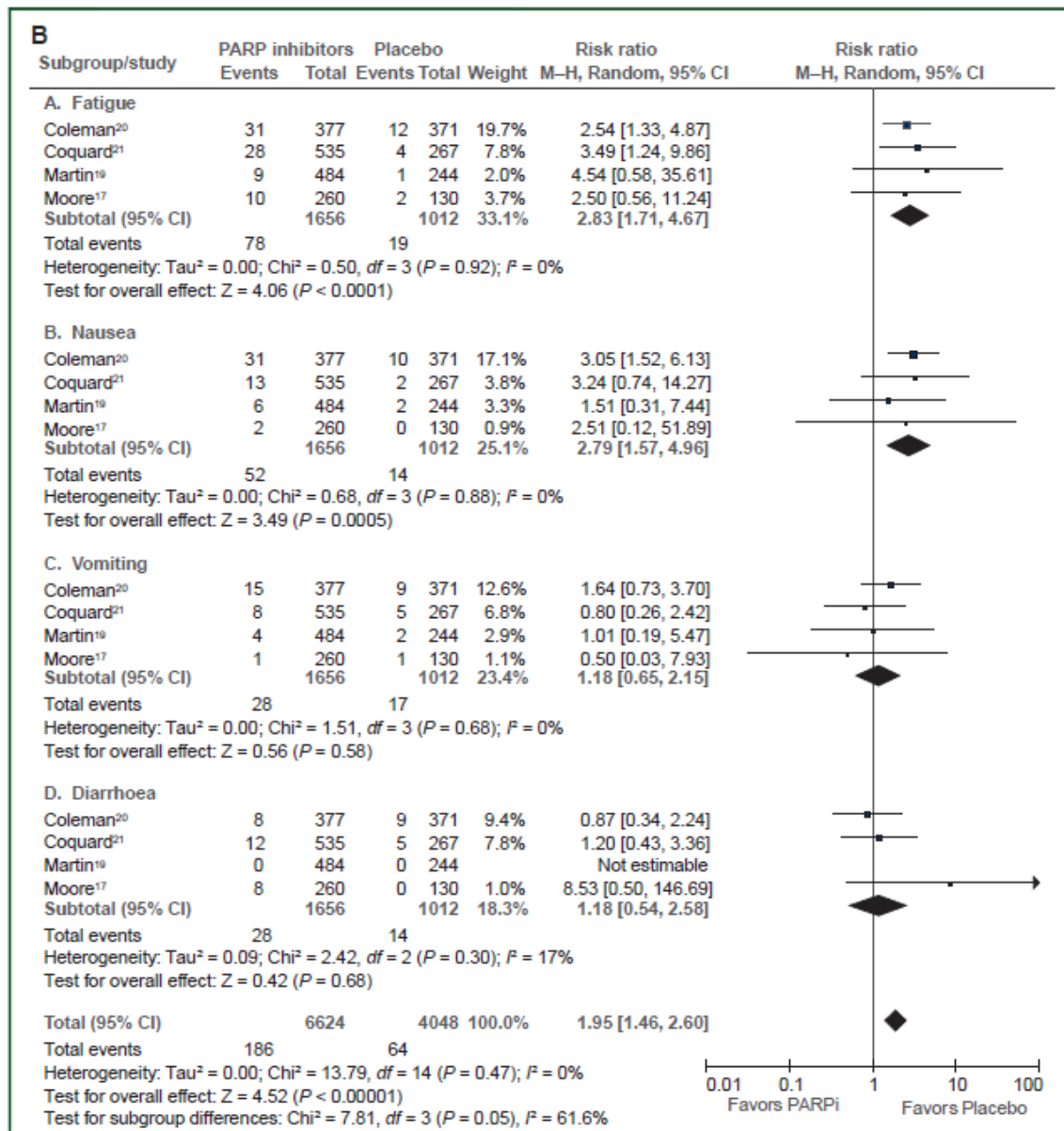


Figure 4. Continued.

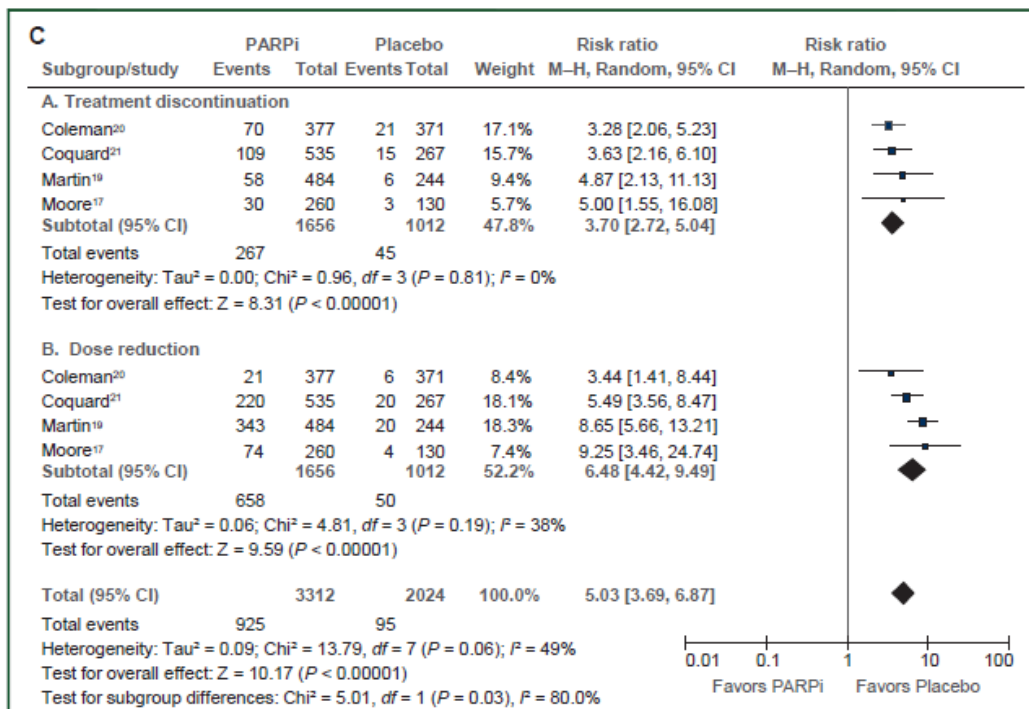


Figure 4. Continued.

### 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[15] 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”*

---

**Liu S et al., 2021 [11].**

The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

The objectives of our systematic review were to: [1] define the type of bevacizumab combinations used in advanced EOC; [2] evaluate updated PFS and OS associated with bevacizumab combinations in advanced and recurrent setting; and [3] assess safety of bevacizumab, focusing on rates of bowel perforation across all studies.

**Methodik**

Population:

- adult women with advanced stage (FIGO stage III and IV) and recurrent EOC of any histology

Intervention:

- any systemic therapy incorporating bevacizumab in either the frontline or recurrent settings, including combinations with other targeted therapy or monotherapy in the maintenance setting

Komparator:

- no restriction regarding the comparison arm
- Bevacizumab als Komparator ausgeschlossen

Endpunkte:

- PFS und OS

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2020, Medline, Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

**Ergebnisse**

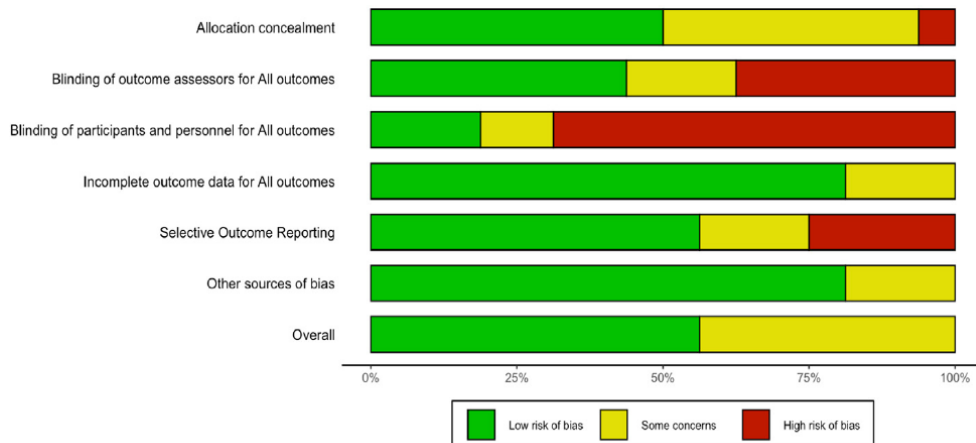
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 35 Studien eingeschlossen, davon 4 Phase-3 und 2 Phase-2-RCTs zu first-line (Rest nicht berücksichtigt)

Charakteristika der Population/Studien:

- The median age ranged from 47 to 67, and 74.5% had high-grade serous histology.

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- OS:
  - Kein signifikanter Unterschied (2 RCTs)
- PFS
  - Signifikanter Vorteil für HR 0,72 (95%-KI 0,65;0,81),  $I^2=0\%$  (2 RCTs)

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

The meta-analysis confirms the findings of improved PFS in bevacizumab combination therapies as well as improved OS in recurrent settings. Toxicity profile suggests this drug is relatively well-tolerated with very low risk of bowel perforation in the trial setting.

## 3.3 Leitlinien

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [8,9].**

Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; S3-Leitlinie, Langversion 5.1

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Operative Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

- Welches Ziel hat die operative Therapie?
- Welchen Stellenwert haben multiviszzerale Resektionen?
- Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?
- Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?
- Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

Systemische Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

- Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n)?
- Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?
- 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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via Pubmed) bis März 2020

## LoE

### Schema der Evidengraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

## GoR

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse
2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
3. Nutzen-Risiko-Verhältnis
4. Ethische Verpflichtungen
5. Patientenpräferenzen
6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade



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

## Empfehlungen

### 8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence <b>1++</b>	<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>B</b>	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab</li> <li>• PARP-Inhibitor</li> <li>• PARP-Inhibitor + Bevacizumab*</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1+</b>	<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.	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [389]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf

ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [401]. Die Rate an Hämatoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [391]. Durch die Neuklassifikation der Tumorstadien (Wegfall des Stadiums FIGO IIC bei positivem Aszites) und Studien, die bei FIGO IIA einen Benefit durch 6 Gaben von Carboplatin/Paclitaxel suggerieren [376], wird diese Kombinationstherapie für alle Patientinnen mit Tumorstadium FIGO II bis IV empfohlen. Ein „weekly“ Regime zeigte in einer japanischen Studie einen Vorteil im Progressionsfreien und Gesamtüberleben [402]. Dies konnte jedoch in 3 weiteren Studien (MITO7, GOG262 und ICON 8) nicht bestätigt werden [403-405]. In der ICON 8 zeigte sich bei wöchentlicher Gabe eine schlechtere Lebensqualität bei wöchentlicher Applikation [406].

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 Tumorlast, 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 endometroiden 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 endometroidem 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.

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

<b>Bevacizumab</b>	Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV*
<b>Olaparib</b>	<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 primärem 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 primärem 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>
<b>Niraparib</b>	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-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	

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].

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [414]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1–2 Zyklen. Die intraperitoneale Therapie in oben genannter Dosierung und Applikationsmodus wurde bisher nicht mit dem Standard, der i.v. Kombinationschemotherapie Carboplatin und

Paclitaxel, verglichen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich, zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges.

#### Einsatz von HIPEC

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

#### Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>1+</b>	<u>Primärstudien:</u> [393, 394, 433-440]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [393, 394, 433-440].

Für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.7.).

#### Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligeren Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [259, 301, 318, 326, 441-458]. Die einzige Ausnahme hier sind die früher als Borderlinetumoren mit invasiven Implants kategorisierten Tumoren, die nur aufgrund einer Änderung der WHO-Klassifikation nun als low-grade Karzinome klassifiziert werden. Es gibt keine Daten, die einen möglichen Benefit einer Systemtherapie bei diesem Kollektiv aufzeigen.

---

**Tew WP et al., 2020 [16]; 2022 [17].**

ASCO

PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide recommendations on the use of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) for management of epithelial ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer (EOC).

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed from January 1, 2009, to May 3, 2019; the search was then updated on April 20, 2020
- Update 2022

#### LoE / GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

### **Empfehlungen**

#### Recommendation 2.1 (Update)

Patients with newly diagnosed stage III-IV EOC who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy should be offered PARPi maintenance therapy in HGS or endometrioid ovarian cancer. For those with germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes, options should include olaparib (300 mg orally every 12 hours for 2 years), niraparib (200-300 mg orally daily for 3 years) or rucaparib (600 mg twice a day for 2 years). Longer duration could be considered in selected individuals after discussion of risks. For those who are HRD positive, determined using FDA-approved companion diagnostic tests, rucaparib and niraparib are options. Niraparib or rucaparib may be offered for non-BRCAmut/HRDneg patients.

(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).

Literature review and analysis. The efficacy of PARPi as front-line maintenance therapy has been demonstrated in four randomized trials identified by the systematic review: SOLO1,<sup>20</sup> PRIMA,<sup>13</sup> PAOLA-1,<sup>24</sup> and VELIA.<sup>10</sup> Maintenance therapy with PARPi achieved substantial PFS benefit among patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer after a CR/PR to the most recent regimen. SOLO1<sup>20</sup> demonstrated that, after a CR/PR to first-line platinum-based chemotherapy, olaparib maintenance therapy confers PFS benefits to patients with advanced primary BRCA1/2-mutated ovarian cancer. The PRIMA trial,<sup>13</sup> in which patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer were enrolled regardless of their BRCA status, found a significant improvement in PFS compared with placebo in the overall population. The PFS benefit was even more pronounced in the HRD-positive patient subgroup. Notably, maintenance with niraparib also demonstrated a significant reduction in the risk of disease progression or death in the HRD-negative subgroup.

Two trials were identified that considered PARPi combination therapy. The PAOLA-1 trial<sup>24</sup> investigated the efficacy of maintenance therapy with a PARPi in patients with advanced ovarian cancer regardless of BRCA mutation status who are receiving first-line standard-of-care treatment including bevacizumab. Results demonstrate olaparib added to bevacizumab maintenance treatment significantly improved PFS in the overall population. The benefit was even more pronounced in the BRCA-mutated and HRD-positive subgroups. No statistically significant benefit was seen in patients with HRD-negative tumors (HR, 1.00; 95% CI, 0.75 to 1.35). VELIA<sup>10</sup> evaluated a PARPi, veliparib, in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel), followed by PARPi maintenance treatment in the first-line setting. The primary analysis demonstrated a significantly extended PFS in all women, regardless of biomarker status. However, it remains unclear if the addition of veliparib is necessary for the overall benefit, because no chemotherapy-plus-placebo comparator arm was included in the study design.

Clinical interpretation. All trials reported to date present results for women who were PARPi naive at the time of initiation of PARPi therapy. The rapid progression of studies examining PARPi for therapy of recurrent disease to second-line maintenance to front-line maintenance limited having a re-exposure scenario. This is an important area of unmet need for investigation. Retreatment off study is strongly discouraged because it is unsupported by data and prevents the capture of data that may be useful to the community. The lack of OS benefit from any of the treatment or maintenance studies to date should be balanced against factors such as the unknown short-term and late risks (eg, acute myeloid leukemia [AML]/myelodysplastic syndromes [MDS]) and development of collateral resistance to other agents (eg, platinum).

Physicians and patients are strongly encouraged to consider the full life cycle of advanced ovarian cancer against current data in determining when to use PARPi for individual care. The evolution of knowledge regarding mechanisms of resistance to PARPi makes clear that parameters defining resistance (eg, minimum treatment-free interval, biomarker selection) may need to be taken into account in clinical testing of PARPi retreatment. This should be done in the context of well-defined clinical trials. The recommendations herein are focused on the use of PARPi for women with ovarian cancer who have not received prior treatment with a PARPi.

Data are strong from all studies indicating that women with gBRCAm (or the rare sBRCAm) have improved PFS with PARPi maintenance therapy with either olaparib or niraparib. The recently published ASCO guideline on germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer<sup>30</sup> recommends early germline testing. This recommendation recognizes that the identification of a deleterious germline or somatic mutation in BRCA1 or BRCA2 would inform PARPi treatment decisions for women with newly diagnosed disease. The PRIMA study demonstrates progression-free benefit for all women with high-grade serous or endometrioid ovarian cancer. Together, these results support consideration of primary maintenance therapy for all women with high-grade serous or endometrioid disease. However, no OS results are available from these studies nor data to address conservation of platinum sensitivity in women whose disease progressed while they received PARPi maintenance or after completion of PARPi maintenance. Those results should inform future treatment decision-making. Given the expectation that early treatment may confer the best outcome, maintenance therapy with PARPi should be offered, with these caveats.

Doses recommended are the standard dose used for either maintenance or treatment of existing disease and are shown in Recommendation 2.0 with a qualification in the discussion for Recommendation 5.2. Eligibility for maintenance therapy includes women with CR/PR to initial platinum-based therapy, to continue for up to 2 years (olaparib) or 3 years (niraparib) in women with CRs who are tolerating the drug. Longer treatment duration can be considered for women initiating maintenance therapy with a PR to platinum-based therapy and demonstrating clinical improvement with PARPi treatment. The patient and her physician should consider risk-benefit balance for prolonged therapy. Switching PARPis to address tolerance is acceptable; however, it is not acceptable to switch to a different PARPi at the time of disease progression while being treated with a PARPi.

Inclusion of bevacizumab with primary chemotherapy and as maintenance has been evaluated for women with advanced stage III-IV, newly diagnosed EOC.<sup>31</sup> It is recognized that not all women with newly diagnosed EOC may have results of a germline test at the initiation or even during primary chemotherapy

and may have been initiated on a bevacizumab-containing therapy. Moving to a PARPi maintenance per the FDA approval would then be difficult. The PAOLA-1 trial examined the role of olaparib maintenance added on top of a regimen including bevacizumab with primary chemotherapy and as maintenance. This phase III trial demonstrated benefit with addition of olaparib for women with g/sBRCA and women with HRD score  $\geq 42$ ; there was a 0.9-month difference for women with wild-type disease and no evidence of HRD.<sup>24</sup> Thus, addition of a PARPi in the setting of a bevacizumab combination primary therapy is a reasonable option for those women who have attained a CR/PR to primary therapy. This recommendation is of moderate strength, because the added value for women with wild-type disease is questionable and may be informed further by the outcome of the ongoing

#### Referenzen

10. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al: Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2403-2415, 2019.
13. Gonzalez-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2391-2402, 2019.
20. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495-2505, 2018.
24. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2416-2428, 2019.
30. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al: Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 38: 1222-1245, 2020.
32. Lee JM, Peer CJ, Yu M, et al: Sequence-specific pharmacokinetic and pharmacodynamic phase I/Ib study of olaparib tablets and carboplatin in women's cancer. *Clin Cancer Res* 23:1397-1406, 2017.
33. Lampert EJ, Hays JL, Kohn EC, et al: Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in heavily pretreated recurrent high-grade serous ovarian cancer at low genetic risk. *Oncotarget* 10:2855-2868, 2019.
34. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015.

#### 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 interpretation. There are limited data and numerous clinical trials now investigating the roles of PARPis in combination with chemotherapy, antiangiogenesis, or immunotherapies as treatment and in maintenance. The addition of PARPi is safe given no significant overlapping toxicity for women receiving hormonal blockade (ie, aromatase inhibitor) for synchronous breast cancer. However, there are no outcome data specific to this approach, to our knowledge. There is an increasing need to understand when and how to retreat with a PARPi, especially when there has been progression while receiving a prior PARPi. These unmet needs can only be clarified with well-designed randomized trials stratified for confounding elements such as g/sBRCA status, prior exposure to platinum agents, prior exposure to a PARPi, and accounting for AE risks. At this time, it is not recommended to re-treat with PARPi, even for patients with g/sBRCA platinum-sensitive disease, nor to use combination therapy not in a clinical trial.

---

## Hirte et al, 2021 [6].

*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[5]

### 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 GCG/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.; Chekarov, 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.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2023) am 14.06.2023

#	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 Jun 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 14.06.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR

#	Suchfrage
	screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[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] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 14.06.2023

verwendete Suchfilter:

*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])
6	((#5) AND ("2018/06/01"[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] OR preprint[pt])



**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.06.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- 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. **Batalini F, DaSilva LL, Campoverde L, Comini ACM, Carvalho BM, Nogueira W, et al.** Comparison of PARPi efficacy according to homologous recombination deficiency biomarkers in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Clin Oncol* 2023.
2. **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.
3. **Gaitskell K, Rogozińska E, Platt S, Chen Y, Abd El Aziz M, Tattersall A, et al.** Angiogenesis inhibitors for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2023(4):Cd007930. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007930.pub3>.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, et al.** Evaluation of the efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Front Oncol* 2020;10:954.
8. **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: 15.06.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version\\_5/LL\\_Ovarialkarzinom\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf).
9. **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; 2022. [Zugriff: 15.06.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Ovarialkarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf).
10. **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.
  11. **Liu S, Kasherman L, Fazelzad R, Wang L, Bouchard-Fortier G, Lheureux S, et al.** The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2021;161(2):601-612.
  12. **Peters ITA, Marchetti C, De Palma A, Giannarelli D, Carcagnì A, Scambia G, et al.** Cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer in the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors era-Is it time for a new paradigm shift? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2023;187:77-86.
  13. **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.
  14. **Shao F, Duan Y, Zhao Y, Li Y, Liu J, Zhang C, et al.** PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8975-8988.
  15. **Tattersall A, Ryan N, Wiggins 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). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub4>.
  16. **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.
  17. **Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC.** Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2022;40(33):3878-3881.
  18. **Yang Y, Yang X, Li H, Tong X, Zhu X.** Efficacy and safety of olaparib in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2023;43(1):2151883.
  19. **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-213

Verfasser	
Institution	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	30. September 2023

Indikation
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein (vollständig oder partiell) Ansprechen zeigen
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 Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ist eine zusätzliche Erhaltungstherapie unter Einsatz von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bevacizumab oder</li> <li>- PARP-Inhibitor oder</li> <li>- PARP-Inhibitor + Bevacizumab</li> </ul> <p>Aktuelle Daten der relevanten Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit und Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit bestätigen die Ergebnisse früherer Empfehlungen.</p>

### Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zu dieser Indikation (2022-B-242 von Oktober 2022) nicht grundlegend geändert.

### Stand des Wissens

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Die große Mehrzahl der Erkrankungen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadien I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an wirksamen Induktions- und Erhaltungstherapien mit guter Verträglichkeit besteht.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien III und IV) die Durchführung einer Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin AUC5 und Paclitaxel für insgesamt 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen [2].

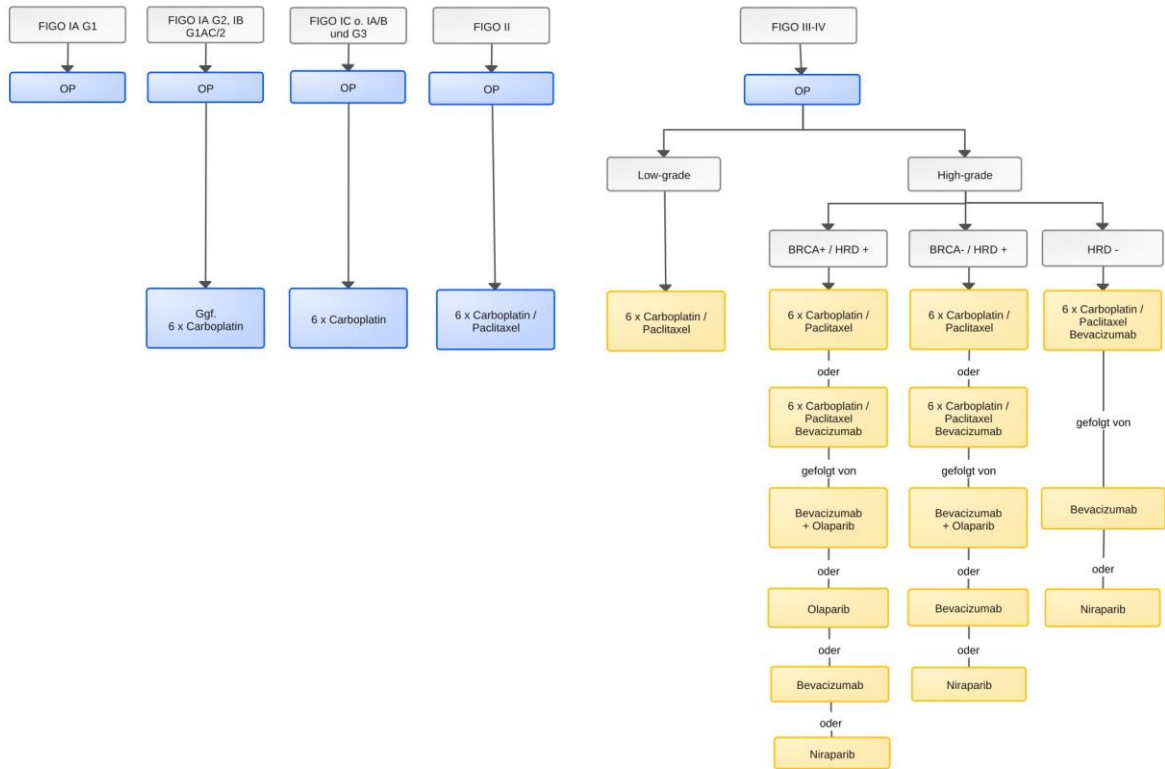
Empfehlungen für die Erhaltungstherapie sind [2]:

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

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab</li> <li>• PARP-Inhibitor</li> <li>• PARP-Inhibitor + Bevacizumab*</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Primärstudien: [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.	

Ein aktueller Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt [3].

**Therapiealgorithmus für die Primärtherapie**



Legende:  
— Therapie in kurativer Intention; — Therapie in nicht-kurativer Intention  
 FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD, Homologe Rekombinationsdefizienz; BRCA, BReast Cancer-Gen

**Bevacizumab**

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [3, 4]. Die Gesamtüberlebenszeit war lediglich in Subgruppen signifikant verlängert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), die Verschlechterung der Lebensqualität war gering, aber signifikant.

## PARP-Inhibitoren

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometrioidem 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 [6]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Olaparib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien (HR 0,34;  $p < 0,0001$ ) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,55;  $p = 0,0004$ ). Das präspezifizierte Signifikanzniveau von  $p < 0,0001$  wurde bei der Gesamtüberlebenszeit nicht erreicht.

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 Monate) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometrioidem 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 progressionsfreie Überleben. Niraparib führte gegenüber Placebo zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,66; Median Median 5,6 Monate) [7]. Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch unreif, das präspezifizierte Kriterium einer Ereignisrate von 60% wurde noch nicht erreicht.

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. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59; Median 5,5 Monate). Bei der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nicht signifikant für die Gesamtpopulation ( $p = 0,4118$ ), aber bei der HRD+ Patientinnen (HR 0,62; nach 5 Jahren 65,5 vs 48,4%) [8].

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?

Ja. Kriterien sind der HRD-Status und Komorbiditäten, die den Einsatz von Bevacizumab begrenzen.

### 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf)



3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023.
4. Burger RA, Breday MF, Bookman MA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473-2483, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799)
5. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484-2496, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799)
6. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 41:609-617, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01549](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549)
7. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 189: 112908, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024)
8. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S et al.: Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* May 19, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.05.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005)