



**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: 2024-B-096 Mirvetuximab Soravtansin

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

Mirvetuximab Soravtansin

[Platin-resistentes epitheliales Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

„nicht angezeigt“

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirvetuximab Soravtansin N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Elahere wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben.
Antikörper:	
Bevacizumab L01FG01 generisch	[...] Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. Behandlung des platinresistenten Rezidivs: Bevacizumab wird in Kombination mit einer der folgenden Substanzen verabreicht – Paclitaxel, Topotecan (wöchentlich verabreicht) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin.
Zytostatika:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als [...] - Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war [...]
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	- rezidivierendes Ovarialkarzinom - [...]
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx	Caelyx ist indiziert: - Zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Etoposid L01CB01 Generisch	- ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen. - ist angezeigt für die Behandlung des Platin-resistenten/refraktären epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen
Melphalan 01AA03 generisch	Melphalan-ratiopharm wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. Melphalan-ratiopharm kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY	Ovarialkarzinom: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Zur Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel-GRY bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln angezeigt.
Topotecan L01CE01 Topotecan medac	Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von: - Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär oder Folgetherapie. - [...]
Treosulfan L01AB02 Ovastat	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-096 (Mirvetuximab Soravtansin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	19
3.3 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen.....	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
EOC	Epithelial ovarian cancer
FR- α	Folatezeptor-Alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PDL	Pegylated liposomal doxorubicin
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben.

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *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 folgenden am 14.06.2023 und 15.04.2024. 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 2656 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Gaitskell K et al., 2023 [1].

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

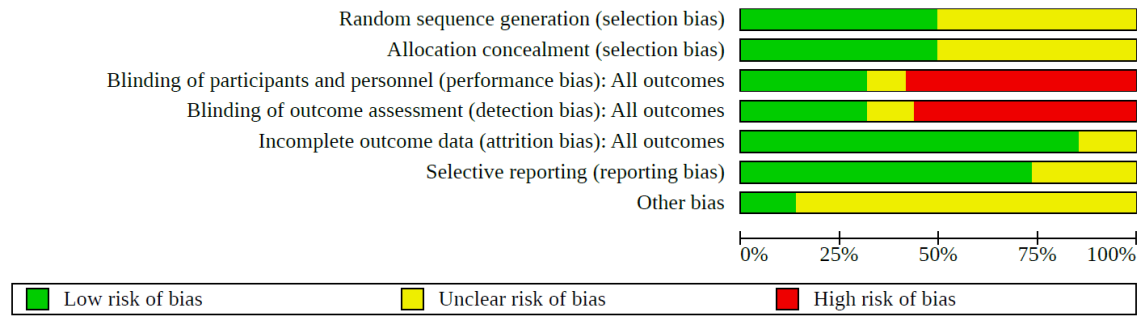
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 50 RCTs (N=14.836)
- Five studies (778 participants) compared chemotherapy with bevacizumab compared to chemotherapy alone in recurrent platinum-resistant EOC

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

Summary of findings 6. Chemotherapy with bevacizumab compared to chemotherapy alone in recurrent platinum-resistant EOC

Patient or population: recurrent platinum-resistant EOC
Setting: specialist hospital
Intervention: chemotherapy with bevacizumab
Comparison: chemotherapy alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with chemotherapy alone	Risk with chemotherapy with bevacizumab				
Overall survival (OS) Assessed with: survival rate Follow-up: range 8.7 to 13.9 months where reported	Average ^d 10 per 1000	35 per 1000 (19 to 60)	HR 0.73 (0.61 to 0.86) [alive]	778 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	Chemotherapy with bevacizumab increases overall survival.
Progression-free survival (PFS) Assessed with: progression-free rate according to RECIST 1.0-1.1 where reported Follow-up: range 8.7 to 13.9 months where reported	Average ^b 40 per 1000	207 per 1000 (155 to 259)	HR 0.49 (0.42 to 0.58) [progression-free]	778 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{c,d}	Chemotherapy with bevacizumab likely results in a large increase in progression-free survival.
Quality of life	-	-	-	-	-	Outcome not reported
Any adverse event grade ≥ 3 Assessed with: CTCAE version 3.0	460 per 1000	773 per 1000 (350 to 1000)	RR 1.68 (0.76 to 3.69)	101 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{e,f}	Chemotherapy with bevacizumab may increase any adverse events (grade > 3) slightly.
Hypertension (grade ≥ 2) Assessed with: CTCAE version 3.0	73 per 1000	228 per 1000 (134 to 387)	RR 3.11 (1.83 to 5.27)	436 (2 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{e,f}	Chemotherapy with bevacizumab may result in a large increase in hypertension (grade ≥ 2).
Bowel fistula / perforation (grade ≥ 2) Assessed with: CTCAE version 3.0	4 per 1000 ^g	28 per 1000 (3 to 220)	RR 6.89 (0.86 to 55.09)	436 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{e,f}	Chemotherapy with bevacizumab may increase rates of bowel fistula / perforation (grade ≥ 2) slightly. Two studies included in this comparison although one reported only gastrointestinal perforations (grade ≥ 2) (AURELIA 2014).

*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; 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Recurrent platinum-resistant EOC

Bevacizumab given with chemotherapy compared to chemotherapy alone, and then continued as a maintenance treatment, increases OS and likely increases PFS. However, the combination may result in a large increase in hypertension (grade ≥ 2).

The combination of TKIs (apatinib, nintedanib, pazopanib, sorafenib, vandetanib) with chemotherapy compared to chemotherapy alone likely results in little to no difference in OS and may result in little to no meaningful difference in QoL; however, it may increase PFS. The combination slightly increases the rate of any adverse events (grade ≥ 3). The effect on bowel fistula/ perforation rates is uncertain as is the effect on hypertension (grade ≥ 2), largely due to the small study size and heterogeneity in the effect between different TKIs.

Chemotherapy with a peptide-Fc fusion protein (trebananib) likely results in little to no difference in OS, although it increased PFS. The combination may result in little to no difference in QoL. The only safety data available were for bowel perforation/fistula (grade ≥ 3), suggesting that trebananib may result in little to no effect on this outcome.

Olaratumab plus liposomal doxorubicin versus liposomal doxorubicin alone did not improve PFS or OS in platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer. There was little to no effect on any adverse events of grade 3 or higher.

In summary, bevacizumab in combination with chemotherapy seems most beneficial for individuals with the most advanced diseases. The evidence supporting the use of TKI with chemotherapy for the treatment of EOC was not available, except for its use in combination with chemotherapy for recurrent platinum-resistant EOC.

Newhouse R et al., 2023 [4].

Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) for relapsed epithelial ovarian cancer (Review)

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of PLD, with or without other anti-cancer drugs, in women with relapsed high grade epithelial ovarian cancer (EOC).

Methodik

Population:

- We included women ≥ 18 years of age with relapsed high grade epithelial ovarian cancer of any stage, including women with both platinum-sensitive and platinum-resistant disease.
- We excluded studies of participants with low grade serous carcinoma or nonepithelial histology.

Intervention/Komparator:

- 1. PLD in combination with platinum-based therapy versus platinum-based therapy with another agent, e.g. PLD plus carboplatin versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin.
- 2. Other chemotherapy agent(s) versus PLD, e.g. topotecan (TOP) versus PLD.
- 3. PLD plus other agent(s) versus PLD alone or with placebo, e.g. trabectedin (TBD) plus PLD versus PLD.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Overall survival (OS): survival until death from all causes
- Progression-free survival (PFS): survival until disease progression

Secondary outcomes

- Severe adverse events, classified according to commonly used toxicity scoring criteria (e.g. CTCAE 2017), including haematological, gastrointestinal, genitourinary, dermatological, neurological, pulmonary, and other severe adverse events
- Quality of life, measured by a validated scale, e.g. the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30)
- Symptom control, including dose reductions and delays

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Issue 12, 2021), in the Cochrane Library;
- MEDLINE via Ovid (1990 to 3 January 2022);
- Embase via Ovid (1990 to 2021 week 52).
- Update von 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's RoB 1 tool and the criteria specified in chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).

Ergebnisse

Hinweis: Es werden nur die Ergebnisse für Personen mit Platin-resistentem EOC (Recurrent platinum-resistant EOC) dargestellt

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies (3246 participants; ITT efficacy data reported for 3234) evaluated the effect of PLD in participants with platinum-resistant recurrent EOC.
- These were grouped by the type of comparison treatment; conventional chemotherapy (ASSIST-3; ASSIST-5; Colombo 2012; CORAIL; Mutch 2007), targeted therapy (APPROVE; Banerjee 2018; McGuire 2018; PRECEDENT; PROCEEDn2014) or immunotherapy (JAVELIN Ovarian 200). JAVELIN Ovarian 200 had two arms, and so was included in the comparison of immunotherapy versus PLD and of PLD with immunotherapy versus PLD alone.

Charakteristika der Population/Studien:

APPROVE

<i>Study characteristics</i>	
Methods	Multicentre, randomised, controlled, open-label, phase II trial
Participants	152 PR
Interventions	Intervention: apatinib 250 mg orally once daily and PLD (40 mg/m ²) IV every 4 weeks Control: PLD (40 mg/m ²) IV every 4 weeks

ASSIST-3

<i>Study characteristics</i>	
Methods	Phase III multicentre RCT (ID not found on trial registries); abstract only; no further methodological details.
Participants	247 women with PR ROC (resistant and refractory) with measurable disease (RECIST), who had progressed on 2 platinum regimens.
Interventions	<p>Intervention</p> <p>CAN (750 mg/m²) and carboplatin (AUC 5) (carbo)</p> <p>Control</p> <p>PLD (50 mg/m²) IV every 4 weeks until progression</p>

ASSIST-5

<i>Study characteristics</i>	
Methods	Phase III multicentre RCT (US, Brazil, Belgium, UK). Accrual from September 2006 to June 2007. Followed up every 8 weeks. (ID: NCT00350948)
Participants	125 women with PR ROC. Included if: ≥ 18 years old; 1 or 2 previous platinum-based chemotherapy regimens given; measurable disease defined by RECIST; ECOG PS 0,1 or 2; and adequate bone marrow reserves and cardiac, renal and hepatic function were required. Bulky disease was defined as tumour mass ≥ 5 cm.
Interventions	<p>Intervention</p> <p>Canfosfomide (CAN) (1000 mg/m²) IVI for 30 min followed by PLD (50 mg/m²) on day 1 every 28 days</p> <p>Control</p> <p>PLD (50 mg/m²) IVI for 60 min on day 1 every 28 days</p>

Banerjee 2018

<i>Study characteristics</i>	
Methods	International, multicentre, randomised, open-label, phase II study
Participants	95 participants with PR ROC. No more than 1 previous CT for ROC
	<p>Inclusion criteria</p> <p>≥ 18 years of age</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1</p> <p>Received no more than one line of chemotherapy for platinum resistant disease and up to three lines total</p> <p>Primary platinum-refractory disease defined as disease progression during or within 2 months of a first-line, platinum-containing chemotherapy regimen</p> <p>Suitable to start treatment with PLD</p>

Primary platinum-refractory disease defined as disease progression during or within 2 months of a first-line, platinum-containing chemotherapy regimen

Suitable to start treatment with PLD

Adequate organ function measured within 10 days of randomisation

Highly effective form of contraception through the course of study treatment and for 6 months after the last dose of study treatment

Willing and able to perform a patient-reported outcome survey

Exclusion criteria

Other malignancy within the last 5 years, except adequately treated squamous carcinoma of the skin, limited basal cell skin cancer, carcinoma in situ of the cervix or synchronous primary endometrial cancer or prior primary endometrial cancer

Antitumor therapy, including chemotherapy, biologic, experimental, or hormonal therapy, within 4 weeks. Palliative radiation within 2 weeks. Major surgical procedure within 4 weeks.

Prior anthracycline therapy, including prior treatment with PLD in any setting.

Prior treatment with NaPi2b or SCL34A2 (solute carrier family 34 member 2 gene) targeted therapy.

History of severe allergic or anaphylactic reactions to monoclonal antibody therapy (or recombinant antibody-related fusion proteins)

Grade >1 toxicity (except alopecia and anorexia) from prior therapy or Grade >1 neuropathy from any cause

Left ventricular ejection fraction below the lower limit of normal. Significant cardiovascular disease or pulmonary disease

Untreated or active CNS metastases (progressing or requiring anticonvulsants or corticosteroids for symptomatic control)

Known active infection, or any major episode of infection requiring treatment with IV antibiotics or hospitalisation within 4 weeks

Interventions	<p>Intervention</p> <p>Lifastuzumab 2.4 mg/kg IV every 3 weeks.</p> <p>Control</p> <p>PLD 40 mg/m² IV every 4 weeks.</p>
---------------	---

Colombo 2012

<i>Study characteristics</i>	
Methods	Phase III open-label RCT conducted in 22 countries; accrual between November 2005 and March 2009 ID: NCT00262990
Participants	829 women with PR ROC following ≤ 3 platinum-taxane based regimens. Measurable and non-measurable disease (but CA125 elevated at baseline); ovarian, fallopian and primary peritoneal cancer included. Excluded if peripheral neuropathy, unresolved bowel obstruction or diarrhoea within 7 days of start of treatment.

Interventions	<p>Intervention</p> <p>PAT (10 mg/m²) IVI q3wk</p> <p>Control</p> <p>PLD (50 mg/m²) IVI q4wk</p> <p>No routine premedication was given to either arm.</p>
---------------	---

CORAIL (Continued)

Methods	Randomised international multicentre phase III study
Participants	<p>442 participants with PR ROC</p> <p>Inclusion criteria</p> <p>Histologically or cytologically confirmed unresectable epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer.</p> <p>≥ 18 years of age</p> <p>Measurable disease by RECIST criteria</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2</p> <p>Received no more than three lines of chemotherapy</p> <p>Platinum refractory or platinum sensitive disease (PFI < 1 or > 6 m)</p> <p>Adequate organ function</p> <p>Not pregnant and on medically acceptable form of contraception</p> <p>Voluntary, written informed consent</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Other malignancy within the last 3 years, except curatively treated basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin, carcinoma in situ of the breast or cervix</p> <p>Therapy within 3 weeks</p> <p>Prior therapy with PM01183, trabectedin, or with both PLD and topotecan</p> <p>Grade ≤ 1 from any previous treatment (excluding grade ≤ 2 alopecia or peripheral neuropathy)</p> <p>History of cardiac disease</p> <p>Bowel obstruction</p> <p>Brain or leptomeningeal metastases</p> <p>Active uncontrolled infection</p>
Interventions	<p>Intervention</p> <p>Lurbinectedin given 3.2 mg/m² IV as a 1-hour infusion on Day 1 every 3 weeks (3 weeks = one treatment cycle)</p> <p>Control</p> <p>PLD given if previous treatment with topotecan, or topotecan given if previous treatment with PLD. PLD (50 mg/m², every 4 weeks) or topotecan (1.5 mg/m², every 3 weeks)</p>

JAVELIN Ovarian 200

Study characteristics

Methods	Phase 3, randomised, open-label study, multicentre, international (USA, Australia, Austria, Belgium, Canada, Czechia, Denmark, France, Greece, Honk Kong, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Norway, Poland, Russia, Singapore, Spain, Switzerland, Taiwan, United Kingdom)
Participants	<p>566 women with PR ROC</p> <p>Inclusion criteria</p> <p>Histologically confirmed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer, including malignant mixed Müllerian tumors with high grade serous component.</p> <p>≥ 18 years of age</p> <p>Measurable disease by RECIST criteria that has not previously been irradiated</p> <p>Received up to three lines of chemotherapy for platinum sensitive disease, most recently platinum containing, and no prior systemic therapy for platinum resistant disease</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Non epithelial tumor or ovarian tumors with low malignant potential (ie, borderline tumors).</p> <p>Other malignancy within the last 5 years, except for adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, or carcinoma in situ of the breast or of the cervix.</p> <p>Prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti CD137, or anti-cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 antibody</p> <p>Severe gastrointestinal conditions such as bowel obstruction, or uncontrolled diarrhoea within 4 weeks or history of inflammatory bowel disease.</p> <p>Symptomatic brain metastases requiring steroids</p> <p>Active autoimmune disease that might deteriorate when receiving an immunostimulatory agents</p>
Interventions	<p>Randomisation 1:1:1</p> <p>Arm 1</p> <p>n = 188 Avelumab 10 mg/kg monotherapy as a 1-h IV infusion once every 2 weeks</p> <p>Arm 2</p> <p>n = 188 Avelumab 10 mg/kg every 2 weeks plus PLD 40 mg/m² every 4 weeks, each as 1-h IV infusions</p> <p>Arm 3</p> <p>n = 190 PLD 40 mg/m² alone as a 1-h IV infusion every 4 weeks.</p>

McGuire 2018

Study characteristics

Methods	Randomised multicentre open-label phase II study
Participants	<p>123 participants with PR ROC from the USA, UK and Spain. They were recruited between June 2009 and February 2014.</p> <p>Inclusion criteria</p> <p>Histologically or cytologically confirmed epithelial ovarian, primary peritoneal, fallopian tube cancer, or ovarian clear cell carcinoma</p> <p>Measurable disease by RECIST</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1</p> <p>Adequate bone marrow, organ function and echocardiogram</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>Increased CA125 in the absence of concomitant clinical or radiographic progression</p> <p>Other malignancy within the last 3 years except curatively resected non-melanomatous skin cancer, curatively treated cervical carcinoma in-situ or other primary solid tumour treated with curative intent</p> <p>Major surgery, open biopsy or significant traumatic injury within the last 4 weeks.</p> <p>Participation in clinical trials of experimental agents within 4 weeks</p> <p>Prior treatment with more than 1 biologic and/or more than one hormonal therapy</p> <p>Prior treatment with other agents targeting PDGF or PDGF receptor.</p> <p>Received an anthracycline for any indication in the past.</p> <p>Radiotherapy, chemotherapy, or biologic therapy directed at the malignant tumour within 3 weeks prior to randomisation, or hormonal therapy directed at the malignant tumour within 1 week.</p> <p>Known allergies to compounds of chemical or biologic composition similar to that of IMC-3G3</p> <p>Current Grade > 1 toxicity or ≥ Grade 2 side effects due to agents administered more than 28 days prior to randomisation.</p> <p>Unstable angina pectoris, angioplasty, cardiac stenting, or myocardial infarction 6 months prior to randomisation. Uncontrolled symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, clinically significant arrhythmia</p> <p>Suspected impending bowel obstruction</p> <p>Brain metastases of leptomeningeal disease</p> <p>Uncontrolled intercurrent illness including, serious or nonhealing active wound, ulcer, or bone fracture</p>
Interventions	<p>Intervention</p> <p>Olaratumab (20 mg/kg IV every 2 weeks and PLD (40 mg/m² every 4 weeks)</p> <p>Control</p> <p>PLD (40 mg/m² every 4 weeks)</p>

Mutch 2007

<i>Study characteristics</i>	
Methods	Phase III open-label multicentre RCT; accrual from July 2002 to May 2004 at 44 sites in the USA.
Participants	195 women with PR ROC who had received 1 to 2 prior platinum-based chemotherapy regimens with measurable (RECIST) or assessable disease (Zubrod performance status of 0 to 2 and adequate bone marrow, hepatic and neurological function).
Interventions	<p>Intervention</p> <p>GEM (1000 mg/m²) IV day 1 and day 8, every 3 weeks</p> <p>Control</p> <p>PLD (50 mg/m²) IV every 4 weeks</p>

PRECEDENT (Continued)

Methods	Phase II open-label multicentre RCT; randomisation ratio EC145 (Vintafolide) + PLD to PLD was 2:1; recruitment between September 2008 and June 2010 in the USA, Canada and Poland.
Participants	162 women with PR ROC (149 had measurable disease); ≥ 18 years; ECOG performance status of 0-2; measurable disease; ≤ 2 prior systemic cytotoxic regimens and adequate organ function. Excluded if prior exposure to PLD, folate-receptor (FR) targeted therapy or vinca-containing compounds; recent surgery; serious comorbidities; concurrent malignancy.
Interventions	<p>Intervention</p> <p>(100 women): EC145 (2.5 mg IV days 1,3 and 5, weeks 1 and 3, every 4 weeks) + PLD (50 mg/m²), every 4 weeks</p> <p>Control</p> <p>(49 women): PLD (50 mg/m²) IV, every 4 weeks</p> <p>EC145 is a folate-linked vinca alkaloid. Premedication was optional, but considered not necessary for EC145 administration.</p>

PROCEED 2014

<i>Study characteristics</i>	
Methods	<p>Multicentre international randomised double-blind phase III trial</p> <p>The primary analysis was conducted in FR (100%) patients as determined by ^{99m}Tc-etarfolatide scan</p>
Participants	<p>182 participants</p> <p>≥ 18 years old</p> <p>PR</p> <p>Pathology confirmed epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma</p> <p>ECOG 0-2</p> <p>Measurable disease by RECIST</p> <p>Adequate bone marrow, hepatic, and renal function</p>
Interventions	<p>Vintafolide 2.5 mg IV injection three times a week, weeks 1 and 3 of a 4-week cycle</p> <p>AND</p> <p>PLD 50 mg/m² every 4 weeks</p> <p>versus</p> <p>Placebo</p>

Qualität der Studien:

	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
APPROVE	+	?	-	?	?	?	?
ASSIST-3	?	?	?	?	-	-	-
ASSIST-5	+	+	-	?	+	?	?
Banerjee 2018	?	?	-	-	+	+	?
Colombo 2012	+	+	-	+	+	+	?
CORAIL	+	+	-	-	+	+	?
JAVELIN Ovarian 200	+	+	-	+	+	+	?
McGuire 2018	+	+	-	?	+	+	?
Mutch 2007	+	+	-	?	?	-	?
PRECEDENT	+	+	-	+	+	+	?
PROCEED 2014	+	?	+	?	-	-	?

Studienergebnisse:

Recurrent platinum-resistant EOC

We found six studies for women with platinum-resistant disease using PLD alone compared to conventional chemotherapy. PLD alone likely makes little difference in OS. We are very uncertain about the effect on PFS, overall severe unwanted effects (i.e. those that require hospital treatment, e.g. blood transfusion), severe anaemia (grade G 3), HFS, and the rate of severe unwanted effects on the nervous system (e.g. permanent numbness in fingers and toes).

We found two studies that compared PLD alongside other chemotherapy combination with PLD alone. PLD in combination likely makes little difference in OS, and it may make little

difference in PFS. The combination likely increases overall severe unwanted effects and anaemia. Combination treatment likely results in a large reduction in HFS, but may result in little difference in unwanted effects on the nervous system.

Several studies compared PLD alone with new targeted agents or immunotherapy, but we are very uncertain about the benefit of adding these to PLD.

Summary of findings 2. Summary of findings 2: PLD alone compared to other conventional chemotherapy in recurrent platinum-resistant EOC

Patient or population: adult women with recurrent platinum-resistant EOC

Setting: specialist hospital

Intervention: PLD alone

Comparison: other conventional chemotherapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with conventional chemotherapy	Risk with PLD				
Overall survival (OS) Assessed with: survival status Follow-up: median range 10 to 29.2 months	Average ^a 24 per 1000	28 per 1000 (12 to 57)	HR 0.96 (0.77 to 1.19)	1995 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{b,c,d}	PLD likely results in little to no difference in OS.
Progression-free survival (PFS) Assessed with: progression-free status per RECIST 1.1 Follow-up: median range 10 to 29.2 months	Average ^e 19 per 1000	24 per 1000 (16 to 34)	HR 0.94 (0.85 to 1.04)	1803 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{d,f,g}	The evidence is very uncertain about the effect of PLD on PFS.
Quality of life	-	-	-	-	-	Outcome not reported.
Overall severe adverse events (grade > 3) Assessed with: unclear method	Risk with gemcitabine 60 per 1000	Ranged from 37 to 58	RR ranged from 0.61 to 0.97	964 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{d,f,h}	The evidence is very uncertain about the effect of PLD on overall severe adverse events (grade >3).
	Risk with patupilone					

	600 per 1000	Ranged from 366 to 582				
Anaemia (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v2.0 & 4.0 where reported	Risk with gemcitabine		RR ranged from 0.19 to 0.82	1968 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{d,f,h}	The evidence is very uncertain about the effect of PLD on anaemia (grade ≥ 3).
	50 per 1000	Ranged from 10 to 41				
	Risk with topotecan					
	280 per 1000	Ranged from 53 to 230				
Hand-foot syndrome (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v2.0 & 4.0 where reported	No occurrences of hand-foot syndrome in the control arms of included studies.		RR ranged from 15.19 to 109.15	2184 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{f,h}	The evidence is very uncertain about the effect of PLD on hand-foot syndrome (grade ≥ 3).
	0 per 1000	Ranged from 55 to 230 per 1000				
Neurological (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v2.0 where reported	Risk with patupilone		RR ranged from 0.08 to 3.09	1222 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{f,i,j}	The evidence is very uncertain about the effect of PLD on neurological events (grade ≥ 3).
	62 per 1000	Ranged from 5 to 192				

*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; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; PLD: pegylated liposomal doxorubicin; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomised control 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.

Explanations

^aThe control risk is an average number of participants reported alive at 36 months in [CORAIL](#) and [Colombo 2012](#) trials.

^bNote: Despite $I^2 = 86\%$ we decided not to downgrade the evidence due to inconsistency as the confidence intervals around the effects in the individual trials overlap and all trials show no evidence of an effect of PLD with conventional chemotherapy on overall survival.

^cNote: 3 studies included participants with recurrent EOC regardless of platinum sensitivity status ([Gordon 2001](#); [MITO-3](#); [NCT00653952](#), 624 participants).

^dDowngraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing the line of no difference).

^eThe control risk is an average number of participants reported alive at 12 months in [CORAIL](#) and [Colombo 2012](#) trials.

^fDowngraded by one level due to the risk of bias (open-label design).

^gDowngraded by one level due to indirectness (two trials contributing evidence included participants with recurrent EOC regardless of platinum sensitivity status).

^hDowngraded by four levels due to imprecision (extreme values of effect estimates and confidence intervals).

ⁱDifferences depending on the type of conventional chemotherapy ($P = 0.04$).

^jDowngraded by two levels due to imprecision (risk ratio estimates in the studies ranging from 0.08 to 3.09).

Summary of findings 3. Summary of findings 3: PLD with chemotherapy compared to PLD alone in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer
Patient or population: adult women with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer

Setting: specialist hospital

Intervention: PLD with conventional chemotherapy

Comparison: PLD alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with PLD alone	Risk with PLD with conventional chemotherapy				
Overall survival (OS) Assessed with: survival status Follow-up: median 17.4 months	Average ^a 12 per 1000	17 per 1000 (5 to 45)	HR 0.92 (0.70 to 1.21)	242 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^b	PLD with conventional chemotherapy likely results in little to no difference in OS.
Progression-free survival (PFS) Assessed with: progression-free status per RECIST 1.1 assessed by BICR Follow-up: median 17.4 months	Average ^c 41 per 1000	50 per 1000 (20 to 97)	HR 0.94 (0.73 to 1.22)	353 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{b,d}	PLD with conventional chemotherapy may result in little to no difference in PFS.
Quality of life	-	-	-	-	-	Outcome not reported.
Overall severe adverse events (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v4.03	224 per 1000	556 per 1000 (444 to 693)	RR 2.48 (1.98 to 3.09)	663 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^{d,e}	PLD with conventional chemotherapy likely increases overall severe adverse events (grade ≥ 3).
treatment-emergent AEs						
Anaemia (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v4.03	54 per 1000	129 per 1000 (79 to 210)	RR 2.38 (1.46 to 3.87)	785 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^d	PLD with conventional chemotherapy likely increases anaemia (grade ≥ 3).
treatment-emergent AEs						
Hand-foot syndrome (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v4.03	186 per 1000	45 per 1000 (26 to 74)	RR 0.24 (0.14 to 0.40)	785 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^{d,e}	PLD with conventional chemotherapy likely results in a large reduction in hand-foot syndrome (grade ≥ 3).
treatment-emergent AEs						
Neurological (grade ≥ 3) Assessed with: CTCAE v4.03	73 per 1000	102 per 1000 (62 to 168)	RR 1.40 (0.85 to 2.31)	663 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{b,d}	PLD with conventional chemotherapy may result in little to no difference in neurological events (grade ≥ 3).
treatment-emergent AEs						

*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).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PLD: Pegylated liposomal doxorubicin; 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.

Explanations

^aThe control risk is an average number of participants reported alive at 36 months in [Colombo 2012](#) and [CORAIL](#) trials (arms with PLD alone).

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

^cThe control risk is an average number of participants reported alive at 12 months in [PRECEDENT](#) (olaratumab), [Colombo 2012](#) (PLD alone arm), and [CORAIL](#) (PLD alone arm) trials.

^dDowngraded by one level due to risk of bias (open-label design).

^eNote: evidence includes data from participants with recurrent EOC regardless of platinum sensitivity status.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The limited evidence relating to PLD in combination with other agents in platinum-resistant relapsed EOC does not indicate a benefit, but there is some evidence of increased side effects.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [2,3]

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Hinweis: Die Leitlinie ist gültig bis 12.09.2026 (AWMF), befindet sich aber zur Zeit in Überarbeitung. Die Konsultationsphase ist im Februar 2024 beendet worden.

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 Evidenzgraduierung nach SIGN



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

GOR

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

Empfehlungen

9.2. Systemische Rezidivtherapie

9.2.1. Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (platin-resistentes Rezidiv)

9.2.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1+	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.	
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [379] <u>Primärstudien:</u> [459, 460, 462, 468-475]	

9.3.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1+	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen.	
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [379] <u>Primärstudien:</u> [459, 460, 462, 468-475]	

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Pegyliertes liposomales Doxorubicin, • Topotecan, • Gemcitabin, • Paclitaxel wöchentlich. 	
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [379] <u>Primärstudien:</u> [459, 460, 462, 468-475]	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [476]	

Beim platinresistenten Rezidiv (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie) eines Ovarialkarzinoms wird die Durchführung einer nicht platinhaltigen

Monochemotherapie empfohlen. Eine gegenüber anderen Therapien überlegene Aktivität wurde für Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin in randomisierten Studien gezeigt [462]. Bei taxannaiven Patientinnen zeigen Topotecan und Paclitaxel ähnliche Wirksamkeit [460, 469]. Gemcitabin wurde in 2 Studien im Vergleich zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin untersucht. Beide Studien waren als Überlegenheits-Studien gegenüber pegyliertem liposomalem Doxorubicin geplant und verfehlten ihren primären Endpunkt, beide Substanzen scheinen jedoch ähnlich aktiv zu sein [471, 472]. Eine Alkylantientherapie mit Treosulfan oder Canfosfamide war einer Therapie mit Topotecan bzw. pegyliertem liposomalem Doxorubicin unterlegen [468, 477]. Bisher konnte kein Effektivitätsvorteil für eine Kombinationschemotherapie bei platinresistentem Rezidiv aufgezeigt werden [474]. Chemotherapien sind effektiver als endokrine Therapien. Dies gilt z. B. für die Vergleiche von Treosulfan mit Leuprorelin, sowie Tamoxifen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Paclitaxel [459, 460, 462, 468-474, 478-480]. Es gibt Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Paclitaxel [481]. Die Kombination sollte nur bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die zuvor keine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben. Gerade der Effekt auf das Sistieren der Ascitesbildung kann jedoch einen wiederholten Einsatz sinnvoll machen, was jedoch einem off-label entsprechen würde. Dem Therapieziel „Optimierung der Lebensqualität“ kommt in der platinresistenten Situation besondere Bedeutung zu [482].

459. Williams, C., I. Simera, and A. Bryant, *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001034. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238312>
460. ten Bokkel Huinink, W., et al., *Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer*. J Clin Oncol, 1997. 15(6): p. 2183-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196130>
461. Parmar, M.K., et al., *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial*. Lancet, 2003. 361(9375): p. 2099-106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>
462. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3312-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454878>
463. Cantu, M.G., et al., *Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens*. J Clin Oncol, 2002. 20(5): p. 1232-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870165>
464. Blackledge, G., et al., *Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials*. Br J Cancer, 1989. 59(4): p. 650-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2713253>
465. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. 45(2): p. 228-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
466. Rustin, G.J., et al., *Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)*. Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(2): p. 419-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270624>
467. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(4): p. 771-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543939>
468. Meier, W., et al., *Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2009.
469. ten Bokkel Huinink, W., et al., *Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma*. Ann Oncol, 2004. 15(1): p. 100-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679127>
470. Vergote, I., et al., *Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer*. 2009(1879-0852 (Electronic)).



471. Ferrandina, G., et al., *Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 890-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>
472. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2007. 25(19): p. 2811-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>
473. du Bois, A., et al., *Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer*. 2002(0923-7534 (Print)). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf038>
474. Sehouli, J., et al., *Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2008. 26(19): p. 3176-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591555>
475. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008(2). <Go to ISI>://WOS:000255119900026
476. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2014. 32(13): p. 1302-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>
477. Vergote, I., et al., *Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2009. 45(13): p. 2324-32. Themenkomplex6_6.2H_10
478. Kristensen, G., et al., *Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer.: A NSGO study*. J Clin Oncol, 2008. 26(15S): p. 5508.
479. Lindemann, K., et al., *Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist)*. Br J Cancer, 2017. 116(4): p. 455-463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28118323>
481. Pujade-Lauraine, E., et al., *AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC)*. J Clin Oncol, 2012. 30(suppl; abstr LBA5002^).
482. Friedlander, M., et al., *Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19 Suppl 2: p. S44-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955914>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2024) am 15.04.2024

#	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 Apr 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 15.04.2024

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 ("2019/04/01"[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 15.04.2024

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 ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.04.2024

- 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)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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>.
 2. **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: 17.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
 3. **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: 17.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf.
 4. **Newhouse R, Nelissen E, El-Shakankery KH, Rogozińska E, Bain E, Veiga S, et al.** Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(7):Cd006910. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006910.pub3>.
-
- [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.2016.01.021>

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.: 2024-B-096

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	28. Mai 2024

Indikation
zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-Alpha (FR- α) positivem Platin-resistentem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben. (<i>alternativ</i> : zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Platin-resistentem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben.)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u>
Standard der Behandlung von Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarial-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none">- Therapiefreies Intervall <6 Monate: Monochemotherapie mit Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Gemcitabin (Off-Label-Use), ggf. in Kombination mit Bevacizumab (bei Bevacizumab-naiven Patientinnen)- Therapiefreies Intervall >6 Monate: Kombinationschemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin + Trabectedin oder Monochemotherapie (s. o.), ggf. in Kombination mit Bevacizumab Ab der vierten Therapielinie gibt es keinen evidenzbasierten Standard. Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen und werden nicht empfohlen.
<u>Fragestellung</u>

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise in dieser Indikation nicht grundlegend geändert.

Der von uns im Folgenden verwendete Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.

Stand des Wissens

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Als platinresistent wird ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer Platin-haltigen Therapie definiert. Die mittlere Lebenserwartung liegt <12 Monaten. Bei diesen Patientinnen wird die Durchführung einer nicht platinhaltigen Monochemotherapie empfohlen, da die Ansprechraten sehr niedrig sind.

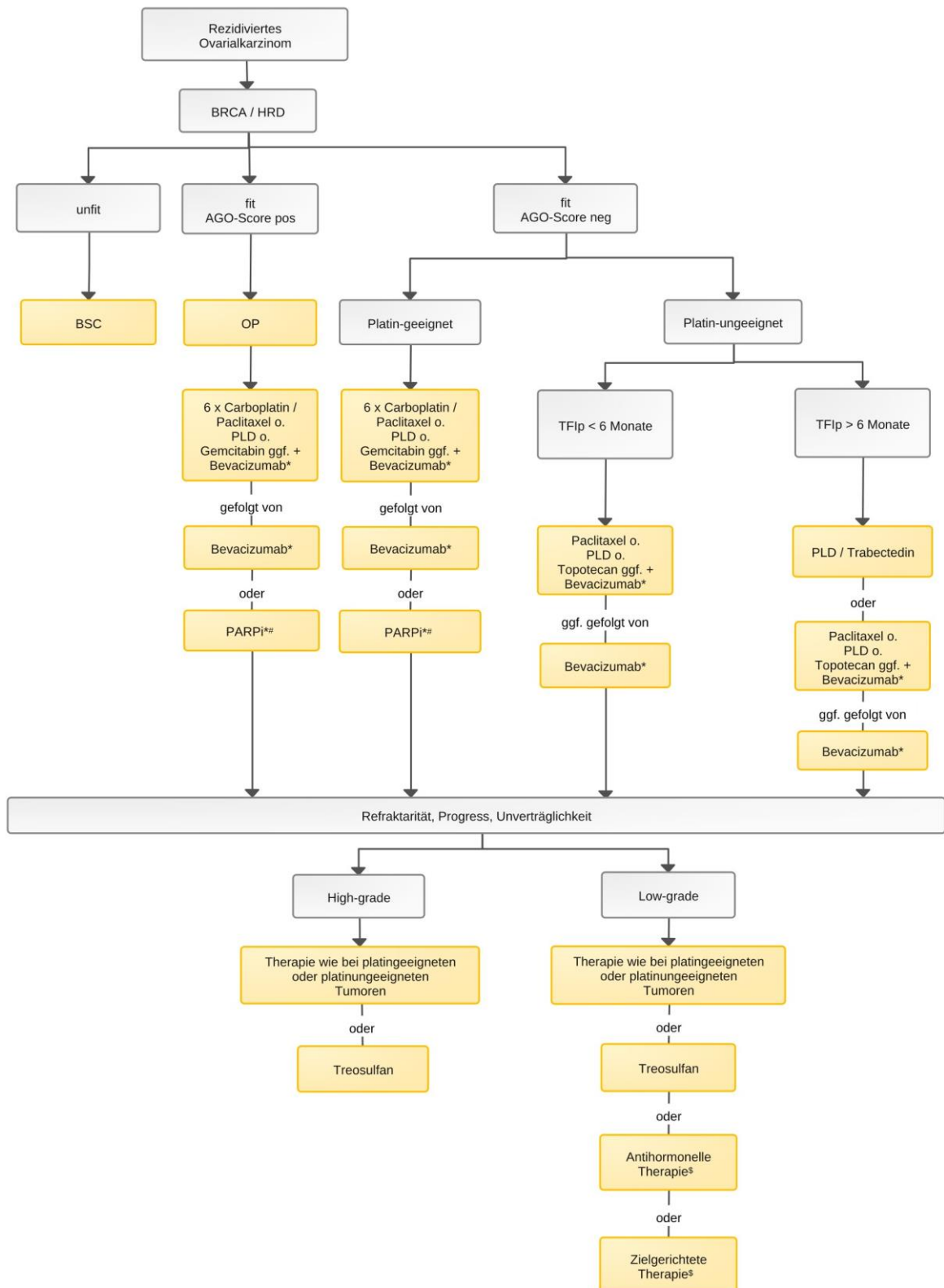
Die Empfehlungen der S3 Leitlinie für Patientinnen mit rezidiviertem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, für die eine Platin-haltige Therapie nicht geeignet ist, sind hier zusammengefasst [2].

**9.2.1. Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option
(ehemals platin-resistentes Rezidiv)**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE
9.2.	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie	ST	1+
9.3.	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen	ST	1+
9.4.	Patientinnen mit platin-resistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht-platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Pegyliertes liposomales Doxorubicin, • Topotecan, • Gemcitabin, • Paclitaxel wöchentlich. 	A	1+
9.5.	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.	0	1+

Graphisch ist der Algorithmus in dieser Abbildung dargestellt [3]:

Therapiealgorithmus für das rezidierte Ovarialkarzinom



Legende:

▬ Therapie in nicht-kurativer Intention
 * Vortherapie bzw. **Zulassungsstatus** beachten
 # Olaparib, Niraparib oder Rucaparib
 § **Zulassungsstatus** beachten
 TFIp, Platin-freies Intervall; PARPi, PARP-Inhibitor
 PLD, pegyliertes liposomales Doxorubicin

Die Evidenz für die o. g. aufgeführten Empfehlungen ist:

- Monochemotherapie: bei refraktärem Ovarialkarzinom, sehr kurzem therapiefreiem Intervall oder bei Kontraindikation für platinbasierte Rezidivtherapie, stellt eine Monochemotherapie den Therapiestandard dar [4, 5]. Kombinationstherapien sind nicht wirksamer.
- Topotecan: In einer randomisierten Studie aus den 90er Jahren bei Patientinnen mit Rezidiv/Refraktärität nach Platin-haltiger Therapie ohne Taxane führte Topotecan (1,5 mg/m² iv über 5 Tage) gegenüber Paclitaxel (175 mg/m² dreiwöchentlich) zu einer Remissionsrate von 20,5 vs 13,2% (p=0,138), zu einer Zeit bis zum Progress von Remissionsdauer von 23 vs 14 Wochen (p=0,002) und zur Gesamtüberlebenszeit von 63 vs 53 Wochen (p=0,44) [6, 7]. In einer deutschen, randomisierten Phase-II-Studie bei 194 Patientinnen mit Platin-refraktärer Erkrankung führte Topotecan wöchentlich (4,0 mg/m² an Tag 1, 8, 15, 22, Wdhl. nach 6 Wochen) im Vergleich mit Topotecan täglich (1,5 mg/m² an Tag 1-5, Wdhl. nach 3 Wochen) zu einem klinischen Benefit bei 47 vs 58% (p=0,112), einem Median der progressionsfreien Überlebenszeit von 3,0 vs 4,4 Monaten (HR 1,29; p=0,088) und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 9,6 vs 9,3 Monaten (HR 1,04; p=0,83) [4].
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD): In einer Phase-III-Studie bei 254 Patientinnen mit Platin-refraktärer Erkrankung führte PLD im Vergleich zu Topotecan zu einem Median des progressionsfreien Überlebens von 9,1 vs 13,6 Wochen (p=0,733) und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 35,6 vs 41,3 Wochen (p=0,455) [8]. Die Nicht-Unterlegenheit einer niedrigeren Dosierung von 40mg/m² gegenüber der Standarddosierung von 50mg/m² ist nicht belegt [9]. PLD war Kontrollarm weiterer Studien zur Evaluation der Wirksamkeit neuer Kombinationstherapien [10, 11, 12].
- Gemcitabin: Gemcitabin führte in einer offenen Phase-III-Studie bei 153 Patientinnen im Rezidiv <12 Monate nach einer Platin-haltigen Therapie gegenüber PLD zu einer Ansprechrates von 29 vs 16% (p=0,056), einem Median der Zeit bis zum Progress von 20 vs 16 Wochen (p=0,411) und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 51 vs 56 Wochen und einem p-Wert von 0,048 zugunsten von PLD [11]. In einer weiteren, offenen Phase-III-Studie bei 195 Patientinnen im Rezidiv <6 Monate nach einer Platin-haltigen Therapie führte Gemcitabin gegenüber PLD zu einer Ansprechrates von 6,1 vs 8,3% (n.s.), einem Median des progressionsfreien Überlebens von 3,6 vs 3,1 Monaten (n.s.) und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 12,7 vs 13,5 Monaten (n.s.) [12].

Gemcitabin wird in der S3 Leitlinie aufgeführt, hat allerdings in der Monotherapie formal keine Zulassung.
- Paclitaxel: Die Monotherapie mit Paclitaxel war Kontrollarm mehrerer Studien zur Evaluation der Wirksamkeit neuer Kombinationstherapien [4, 5]. Zur Reduktion der Toxizität wird Paclitaxel in wöchentlichen Therapieregimen appliziert. Allerdings ist der Einsatz von Paclitaxel durch den regelhaften Einsatz in der Erstlinientherapie aufgrund von Resistenzen und des Risikos kumulativer Toxizität begrenzt.
- Bevacizumab: Die Kombination von Bevacizumab mit PLD, Paclitaxel oder Topotecan führte in einer Phase-III-Studie bei 361 Patientinnen im Rezidiv <6 Monate nach einer Platin-haltigen Therapie im Bevacizumab-Kombinationsarm gegenüber der Monochemotherapie zu einer Ansprechrates von 30,9 vs 12,6% (p<0,001), einem Median des progressionsfreien Überlebens von 6,7 vs 3,4 Monaten (HR 0,41; p<0,001) und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 16,6 vs 13,3 Monaten (n.s.) [13]. Die Kombination sollte nur bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die zuvor keine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben. Gerade der Effekt auf das Sistieren der

Ascitesbildung kann jedoch einen wiederholten Einsatz sinnvoll machen, was jedoch einem Off-Label-Use entsprechen würde.

- Kombinationschemotherapie: Eine Ausnahme stellen Patientinnen dar, die keine weitere platinbasierte Chemotherapie erhalten können, aber ein therapiefreies Intervall >6 Monate haben. Ihnen kann aufgrund einer Subgruppenanalyse der OVA-301-Studie eine Kombination von PLD und Trabectedin angeboten werden [14]. Sie hatte zu einem verbesserten OS (22,4 Monate; 95% CI 19,4-25,1) im Vergleich zu PLD allein (19,5 Monate; 95% CI 17,4-22,1) geführt. Bei platinsensitiven Karzinomen zeigte sich in der Folgestudie kein Vorteil im Gesamtüberleben [15].

Chemotherapien sind effektiver als endokrine Therapien. Dies gilt z. B. für die Vergleiche von Treosulfan mit Leuprorelin, sowie Tamoxifen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Paclitaxel [16-18].

Dem Therapieziel „Optimierung der Lebensqualität“ kommt in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation besondere Bedeutung zu [19].

Eine neue Therapieoption ist das Antikörperkonjugat Mirvetuximab Soravtansin. Zielstruktur ist der Folatrezeptor α . In einer randomisierten Phase-III-Studie bei intensiv vorbehandelten Patientinnen führte Mirvetuximab Soravtansin im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67; Median 3,71 Monate, $p=0,005$) [20]. Mirvetuximab Soravtansin wurde im März 2024 von der FDA in dieser Indikation zugelassen.

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, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

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, 2021. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023. [Ovarialkarzinom — Onkopedia](#)
4. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G et al.: Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 26:3176-3182, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.1258](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.1258)
5. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. Jun 2021;32(6):710-725. DOI:[10.1016/j.annonc.2021.02.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015)
6. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 15:2183-2193, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.6.2183](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2183)
7. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Group: Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 15:100-103. DOI: [10.1093/annonc/mdh025](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh025)

8. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19:3312-3322, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.14.3312](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3312)
9. Motohashi T, Yabuno A, Michimae H et al.: Randomized phase III trial comparing pegylated liposomal doxorubicin (PLD) at 50 mg/m² versus 40 mg/m² in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian carcinoma: the JGOG 3018 Trial. *J Gynecol Oncol* 32:e9, 2021. DOI: [10.3802/jgo.2021.32.e9](https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e9)
10. Vergote I, Finkler NJ, Hall JB et al.: Randomized phase III study of canfosfamide in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared with pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 45: 2324-2332, 2010. DOI: [10.1111/igc.0b013e3181daaf59](https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181daaf59)
11. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 26:890-896, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.6606](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606)
12. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 25:2811-2818, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6735](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6735)
13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32: 1302-1308, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.51.4489](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489)
14. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. Jan 2011;22(1):39-48. DOI: [10.1093/annonc/mdq352](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq352)
15. Monk BJ, Herzog TJ, Wang G et al.: A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer. *Clinical Trial Gynecol Oncol* 156:535-544, 2020. DOI: [10.1016/j.ygyno.2019.12.043](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.043)
16. du Bois A, Meier W, Lück HJ et al.: Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum-and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 13:251-257, 2002. DOI: [10.1093/annonc/mdf038](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf038)
17. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M et al.: Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer.: A NSGO study. *J Clin Oncol* 26(15S): Abstract, 2008. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5508
18. Lindemann K, Gibbs E, Avall-Lundqvist E et al.: Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer* 116:455-463, 2017. DOI: [10.1038/bjc.2016.435](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.435)
19. Friedlander M, Butow P, Stockler M et al.: Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19 Suppl 2: S44-48, 2009. DOI: [10.1111/IGC.0b013e3181bf7fb8](https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181bf7fb8)
20. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE et al.: Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 389:2162-2174, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309169](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169)