

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. März 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Niraparib (neues Anwendungsgebiet, Ovarialkarzinom, Erstlinie, Erhaltungstherapie)

veröffentlicht am 1. März 2021

Vorgangsnummer *2020-12-01-D-607*

IQWiG Bericht Nr. 1060

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Niraparib (Zejula®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zum Einsatz von Niraparib (Zejula®) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses PARP-Inhibitors in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, und partieller oder kompletter Remission nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Vorthherapie ohne Bevacizumab	beobachtendes Abwarten	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Vorthherapie mit Bevacizumab	Bevacizumab	nicht belegt		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von:
 - Bevacizumab nach Vorbehandlung mit Bevacizumab
 - Olaparib bei Nachweis von BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*
 - Olaparib + Bevacizumab bei Nachweis von BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*
 - abwartendes Verhalten alle anderen

*HRD – Defekt der homologen Rekombination; Voraussetzung ist die Untersuchung in einem geeigneten Testverfahren

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PRIMA, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen und/oder HRD.
- Niraparib führte zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,624 sowie zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie.
- Niraparib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, bei allerdings kurzer Beobachtungszeit.
- Die Rate schwerer temporärer Nebenwirkungen ist gering und entspricht dem Substanzklassenspektrum der anderen PARP-Inhibitoren.
- Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen keine signifikanten Veränderungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Niraparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Niraparib steht jetzt ein PARP-Inhibitor in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zur Verfügung, der für alle Patientinnen zugelassen ist, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen und/oder HRD.

2. Einleitung

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

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 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 um meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungs-therapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

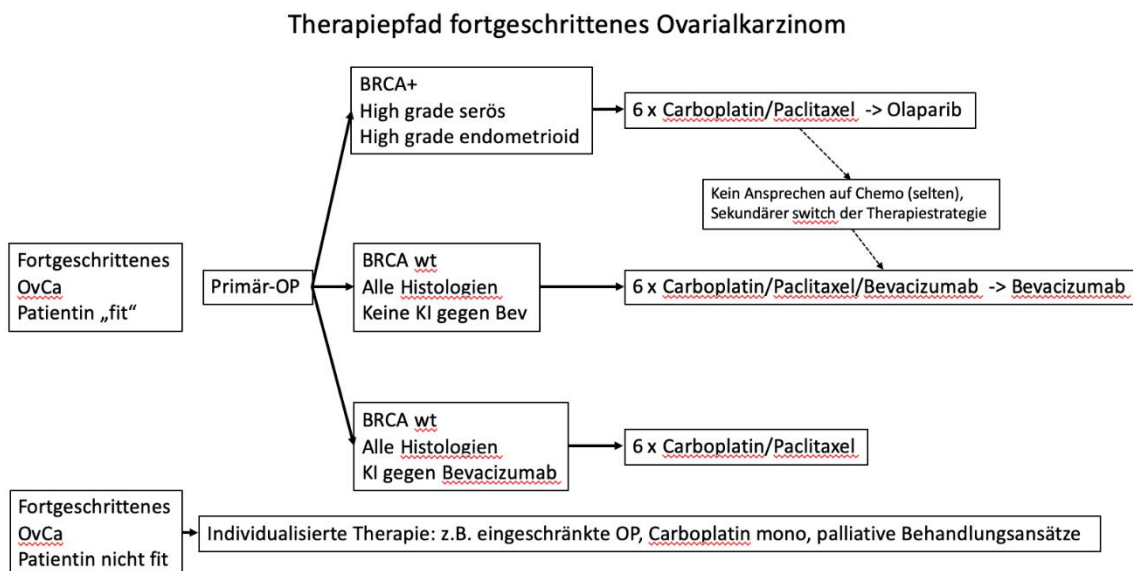
Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.

Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [2]



Eine weitere, hier nicht aufgeführte Option ist die Operation im Intervall.

Die Erstlinienchemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIIB–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen. In der Regel wird diese ab dem zweiten Zyklus mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 15

mg/kg alle 3 Wochen für 15 Monate kombiniert. Für die zugelassene Erhaltungstherapie mit Bevacizumab wurde keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, aber eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt [3, 4, 5]. Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erst-diagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland [6].

Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen. Olaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Therapie, nicht der Gesamtüberlebenszeit [6], siehe auch Tabelle 2. Nach langer Nachbeobachtungszeit führt Olaparib in der Zweitlinientherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [AMNOG Verfahren <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/369>].

Die Ergebnisse wurden von der PAOLA-1-Studie bestätigt, in der Patientinnen nach Ansprechen auf eine Platin- und Taxan-haltige Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab zwischen Placebo und Olaparib randomisiert wurden. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben zugunsten von Olaparib [8], siehe Tabelle 2. Der Unterschied war besonders deutlich bei Patientinnen mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen oder Defekten der homologen Rekombination (HRD).

Olaparib war der erste zugelassene, orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor. Inzwischen sind Niraparib und Rucaparib zugelassen. Niraparib ist ein niedermolekularer PARP-Inhibitor. Er hemmt PARP-1 und -2 selektiv sowohl in BRCA1/2-mutierten als auch in Zelllinien ohne BRCA1/2-Mutationen.

Daten zur Wirksamkeit von Arzneimitteln in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie (neue Arzneimittel in alphabetischer Reihenfolge)

Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Burger, 2011 [3]	FIGO III/IV	Placebo	Bevacizumab	1248	10,3 vs 14,1 ⁶ 0,717 ⁷ p < 0,001	39,3 ⁸ vs 39,7 0,92 n. s. ⁹
Perren [4], Oza [5]	FIGO III/IV, hohes Progres- sionsrisiko	Placebo	Bevacizumab	1528	20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004	44,6 vs 45,5 0,85 n. s.
Gonzalez-Martin [8]	FIGO III/IV alle	Placebo	Niraparib	733	8,2 vs 13,8 ⁵ 0,624 ⁶ p < 0,001	n.e. vs n.e. ¹⁰ 0,90 n. s.
	FIGO III/IV HRD positiv ⁵	Placebo	Niraparib	373	10,4 vs 21,9 ⁵ 0,43 ⁶ p < 0,001	
Moore [7]	FIGO III/IV	Placebo	Olaparib	391	13,8 vs n.e.	n.e. vs n.e. ¹¹

	BRCA1/2 mut ⁵				0,30 ⁶ p < 0,0001	0,95
Ray-Coquard [9]	FIGO III/IV alle	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	733	16,6 vs 22,1 0,59 ⁶ p < 0,0001	
	FIGO III/IV HRD positiv ⁵	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	387	17,7 vs 37,2 0,33 ⁶ p < 0,0001	
Coleman [10]	FIGO III/IV alle	Placebo	Veliparib	757	17,3 vs 23,5 ⁵ 0,68 ⁶ p < 0,001	
	FIGO III/IV HRD positiv ⁵	Placebo	Veliparib	421	20,5 vs 31,9 0,57 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCA1/2 mut – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch); ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Überlebensrate nach 24 Monate; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Niraparib von der FDA im April 2020 und von der EMA im Oktober 2020 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Niraparib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von beobachtendem Verhalten und von Bevacizumab. Dies entspricht nicht vollständig den Leitlinien. Diese sehen vor:

- Bevacizumab nach Vorbehandlung mit Bevacizumab
- Olaparib bei Nachweis von BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*
- Olaparib + Bevacizumab bei BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*
- abwartendes Verhalten alle anderen

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PRIMA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier war der 17. November 2019.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Allerdings lag die Gesamtrate an Todesfällen zum Datenschnitt in den beiden Studienarmen (erfreulicherweise) nur bei 15,3%. Die finale Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist vorgesehen, wenn 60% der Patientinnen verstorben sind.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib mit einem Median von 5,6 Monaten und einem Hazard Ratio von 0,64. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Niraparib-Arm nicht erreicht.

In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Analysiert wurde auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Diese wurde unter Niraparib signifikant verlängert (17,1 vs 12,0 Monate; Median 5,1 Monate; HR 0,69; $p = 0,0002$).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS und FOSI erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind und im Allgemeinen die Progression oder das Rezidiv beim Ovarialkarzinom im Allgemeinen aufgrund des Tumorbefallmusters mit Aszites, Pleuraerguss und Peritonealkarzinose meist mit erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert sind und erneute belastende Therapieoptionen, wie erneute Chemotherapie bzw. Operationen zur Folge haben.

Somit sollte die Bedeutung des PFS als wichtigen Faktoren nicht unberücksichtigt bleiben. Die Erhebung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie (End of treatment) bzw. Prognose sollte zukünftig in den klinischen Studien mitintegriert werden. Patientinnen mit Ovarialkarzinom sehen diese Ziele nach Analyse einer in Deutschland der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) initiierten Umfrage auch als relevantes Behandlungsziel [11].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 70,5% im Niraparib-Arm versus 18,9% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (31%), Thrombozytopenie (29%), Neutropenie (13%), Fatigue (2%), Übelkeit (1%) und Erbrechen (1%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 12,0% im Niraparib- und bei 2,5% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Einleitung einer weiteren (Chemo-)Therapie als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Niraparib Erhaltungstherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren sind fester Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Zugelassen sind (in alphabetischer Reihenfolge): Niraparib, Olaparib und Rucaparib. Auch für Veliparib liegen positive Daten vor, wobei diese Substanz aber nicht zugelassen ist.

In der PRIMA-Studie führt Niraparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Relevante Themen im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben im Juni 2020 hierzu Stellung genommen. Die Zusammenfassung war:

- Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die anschließende Erhaltungstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von:
 - beobachtendes Abwarten
 - Bevacizumab
 - Olaparib bei BRCA 1/2 Mutation.

Diese Festlegung hat sich seit Juni 2020 nicht geändert. Die aktuelle S3-Leitlinie definiert die Erhaltungstherapie als Soll-Empfehlung.

Im Unterschied zu Olaparib ist die Zulassung von Niraparib nicht auf Patientinnen mit einer BRCA1/2 Mutation beschränkt. Das bedeutet potenziell, dass auf eine genetische Testung auf diese Mutationen vor Einsatz von Niraparib verzichtet werden kann. Wir halten diese genetische Testung sowohl im Hinblick auf die Prognose, die Differenzialtherapie und auch eine möglicherweise vorliegende hereditäre Belastung für unverzichtbar. Zudem kann auch auf die kostenintensive und wissenschaftlich noch nicht

abschliessend zu beurteilenden HRD-Testung verzichtet werden kann, die bis auf Prädiktion des Ansprechens auf die PARPi Therapie keinen weiteren Nutzen hat. Ausserdem ist der HRD-Test aktuell noch nicht flächenhaft und mulizenrisch verfügbar. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen Olaparib eine Therapiealternative und Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Selektion der optimalen Patientenpopulation

In Fortsetzung der Diskussion aus dem vorgehenden Kapitel (Zweckmäßige Vergleichstherapie) können bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in kompletter oder partieller Remission nach einer platinhaltigen Chemotherapie diese z. T. überlappenden Patientenpopulationen für die medikamentöse Therapie unterschieden werden:

- alle
 - o Defizienz in der homologen DNS-Reparatur (HRD)
 - BRCA1/2 Mutationen

PRIMA zeigt, dass alle drei Patientenpopulationen von der Therapie mit Niraparib profitieren, allerdings in unterschiedlichem Maße. Das ist im individuellen Patientengespräch und bei der Abwägung von Nutzen und Schaden zu berücksichtigen. Bisher haben wir keinen Biomarker, der eine definierbare Patientinnengruppe von der Therapie mit PARP-Inhibitoren ausschließt.

Selektion des optimalen Endpunktes

Die Studie SOLO2 zum Wert von Olaparib in der Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms hat deutlich gemacht, dass eine relativ lange Nachbeobachtungszeit zum Nachweis eines positiven Einflusses von PARP-Inhibitoren auf die Gesamtüberlebenszeit erforderlich ist. Dies ist beim Einsatz von jeweiligen PARPi zu erwarten (Medikamentengruppeneffekt). Wir hatten wiederholt darauf hingewiesen, dass Patientinnen auch Endpunkte wie progressionsfreies Überleben sowie Verlängerung der Zeit bis zur nächsten (Chemo-)Therapie als relevant ansehen, und dies auch aus Sicht der Patientinnen. Eine Bewertung dieses Endpunktes fehlt im Bericht des IQWiG. Daher empfehlen wir, dass Patientinnen in die Abfassung des Berichtes einbezogen werden sollten.

Selektion der besten Erhaltungstherapie

Die optimale Erhaltungstherapie ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Bisher stand nur Bevacizumab zur Verfügung, war aber nicht unumstritten. Angesichts der viel deutlicheren Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch Niraparib erheben sich diese, bisher noch unbeantworteten Fragen:

- Welche Rolle hat die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab?
- Ist ein PARP-Inhibitor den anderen PARP-Inhibitoren überlegen?
- Ist die Kombination von PARP-Inhibition und Bevacizumab einer Monotherapie überlegen?

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Olaparib/Bevacizumab versus Bevacizumab zeigt aktuell die Machbarkeit und hohe Wirksamkeit der Kombination bei BRCA-positiven Karzinomen [8].

Mit Niraparib steht jetzt ein Mono-PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zur Verfügung, der für alle Patientinnen zugelassen ist, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen oder HRD Status.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Burger RA, 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)
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 Trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799)
5. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J 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 16:928-936, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
6. Harter P et al., 2018. <https://www.eierstock-krebs.de/literatur-zum-qualitaetssicherungsprogramm-der-kommission-ovar-der-arbeitsgemeinschaft-gynaekologische-onkologie-ago-e-v/>
7. Moore K, Colombo N, Scambia G et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 379:2495-2505, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858)
8. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Niraparib in Patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med Sep 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962)
9. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S et al.: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381:2416-2424, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361)
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: 2416-2224, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1909707](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707)
11. Rohr I, Alavi S, Richter R et al.: Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer 30:509-514, 2020. DOI: [10.1136/ijgc-2019-000892](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000892)
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüttner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. med. Anton Scharl
Präsident



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehouli
Vorsitzender