

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

8. Oktober 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Aufhebung des Orphan Drug Status, neues Anwendungsgebiet)**

Olaparib

veröffentlicht am 17. September 2018

Vorgangsnummer 2018-06-15-D-360 und 2018-06-15-D-368

IQWiG Bericht Nr. 666

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

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Olaparib (Lynparza®) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, epitheliale Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder des Peritoneums ist das dritte Verfahren zum Ovarialkarzinom, das zweite Verfahren zu Olaparib. Olaparib wurde Ende 2014 zugelassen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, Nachweis von BRCA1- oder BRCA2-Mutationen in Tumorgeewebe oder Keimbahn und gutem Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie. Olaparib hatte einen Orphan-Drug-Status, die Geltungsdauer des Beschlusses war auf 3 Jahre befristet. 2018 wurde die Zulassung auf die Behandlung von Patientinnen mit serösem epitheliale Karzinom, unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus, und auf Patientinnen mit nicht-serösem epitheliale Karzinom erweitert. Der Orphan-Drug-Status wurde im Rahmen des letzten Zulassungsverfahrens, die Befristung des G-BA Beschlusses im August 2018, aufgehoben.

Der G-BA zieht die erneute Nutzenbewertung von Lynparza® nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status mit der frühen Nutzenbewertung der erweiterten Indikation von 2018 in einem Verfahren zusammen. Er hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG mit Bewertungsvorschlägen

G-BA		ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		G-BA
Subpopulationen			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Festlegung 27.11.2015
high-grade seröses epitheliales Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder des Peritoneums Platinsensitives Rezidiv	BRCA mutiert (Zulassung von 2014)	beobachtend	beträchtlich	-	gering	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar
	BRCA-Wildtyp (Zulassung von 2018)	beobachtend					
high-grade nicht-seröses epitheliales Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder des Peritoneums Platinsensitives Rezidiv	unabhängig vom BRCA-Status (Zulassung von 2018)	beobachtend			nicht belegt	-	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Verhalten“ entsprach dem Leitlinienstandard vor Einführung der PARP-Inhibitoren.
- Basis der kombinierten Nutzenbewertung sind die „Studie 19“ und SOLO2, zwei internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zum Vergleich von Olaparib versus Placebo.
- Olaparib führt gegenüber Placebo in der Metaanalyse zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, vor allem aufgrund der ausreichend langen Nachbeobachtungszeit in der Studie 19. Aufgrund von Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren im Placebo-Arm wird der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.

- Olaparib führt sowohl in der Studie 19 als auch in SOLO2 zu Verlängerungen der progressionsfreien Überlebenszeit mit Hazard Ratios von 0,30 – 0,35. Dies führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Systemtherapie.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist hoch, die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen von Olaparib ist allerdings nur laborchemisch und nicht klinisch symptomatisch.

Mit Niraparib und Olparib sind jetzt zwei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Daten aus direkt vergleichenden Studien liegen bisher nicht vor.

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 etwa 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 nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II–IV ist sie überwiegend palliativ. Die Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Aufgrund der überragenden Bedeutung platinhaltiger Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platinsensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist daraufhin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist. Die Art der Rezidivbehandlung wird von weiteren Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit aber auch genetische Faktoren wie dem BRCA-Mutationsstatus und der zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren bestimmt.

Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platinsensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiviert. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platinsensitivem Rezidiv (nach der alten Definition) eine der folgenden Therapien:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Eine Erweiterung der Therapieoptionen ergibt sich seit Ende 2014 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Olaparib war der erste zugelassene PARP-Inhibitor. Der Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren in Europa ist in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	Zulassung
Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	11/2017
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie, seröses und nicht-seröses epitheliales Karzinom	unabhängig	5/2018
Rucaparib	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	BRCA 1/2 Mutation	5/2018

Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3]	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,91 n. s. ⁹
Mirza, 2016 [3]	non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,8 vs 12,9 0,38 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,74 n. s.
Ledermann [4, 5, 6], Studie 19 Dossier	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021
Ledermann [4, 5, 6], Studie 19	mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021
Pujade-Lauraine [7], Studie SOLO2 Dossier	mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	295	5,5 vs 19,1 0,30 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,80 n. s.
Metaanalyse Studie 19/SOLO2	alle	Placebo	Olaparib	560		32 vs 38 0,74 (0,59;0,94)

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten;

⁵ gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert, non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶Ergebnis 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;

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Standard vor Einführung der PARP-Inhibitoren.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind zwei randomisierte Studien zum Vergleich von Olaparib versus Placebo:

- Studie 19 Phase-II-Studie; Auswertung nach BRCA-Status; Randomisierung 1:1
- SOLO2 Phase-III-Studie; Randomisierung 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms

Die Ergebnisse von Studie 19 und von SOLO2 wurden mehrfach in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5, 6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. In der Langzeitnachbeobachtung von Studie 19 fand sich jetzt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Hazard Ratio von 0,73. Die Überlebenskurven im Olaparib- und im Placebo-Arm trennen sich erst nach etwa 36 Monaten, die Überlebensrate nach 7 Jahren ist im Olaparib-Arm etwa doppelt so hoch wie im Placebo-Arm. Erfreulicherweise enthält das neue Dossier auch Daten zur Folgetherapie. Der Anteil von Patientinnen mit einer ersten - oder zweiten Folgetherapie lag jeweils etwa 20% höher im Placebo- als im Olaparib-Arm. Laut Dossier erhielten 10,1% der Patientinnen im Placebo-Arm als Folgetherapie einen PARP-Inhibitor. Diese Angaben sind diskrepant zu den publizierten Daten, nach denen sogar 22,6% der Patientinnen einen PARP-Inhibitor erhielten [8].

In SOLO2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm, die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Laut Dossier erhielten bisher 27,3% der Patientinnen im Placebo-Arm als Folgetherapie einen PARP-Inhibitor. Durch diese Folgetherapie kann der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Zulassungsstudien fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Hazard Ratio von 0,30 und 0,35. Auffallend ist die längere progressionsfreie Überlebenszeit in beiden Studien-Armen von SOLO2 im Vergleich zur Studie 19. Insbesondere der Vergleich der beiden Placebo-Arme suggeriert, dass in SOLO2 Patientinnen in einem früheren Erkrankungsstadium behandelt wurden. Dazu passt, dass 54% der Patientinnen in Studie 19 mehr als 3 vorherige Chemotherapien erhalten hatten, in SOLO2 nur etwa 41%. Das mediane Alter lag in Studie 19 etwa 2 Jahre höher als in SOLO2.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und mittels des FACT-Fragebogens für das Ovarialkarzinom (FACT-O) erhoben. In beiden Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Studie 19 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 74,1% in den Olaparib-Armen versus 22,9% im Placebo-Armen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Placebo ist hoch und weist auf die hohe Belastung durch die vorangehende Chemotherapie und die Erkrankung hin.

In der Zusammenfassung der beiden Studien traten unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei etwa 40% der Patientinnen im Olaparib- und bei etwa 20% im Kontroll-Arm auf. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie und Fatigue.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG hat weiterhin keinen methodischen Zugang zu patientenrelevanten Parametern des progressionsfreien Überlebens wie Krankheitskontrolle und verzögerte Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie, häufig unter Verwendung von platinhaltiger Chemotherapie.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie [9]. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist klinisch relevant und vielfältig anwendbar. Bisher haben sich die hohen Erwartungen allerdings nur teilweise erfüllt [10, 11, 12]. Zulassungen erfolgten nur beim metastasierten Ovarialkarzinom. Daten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens liegen beim triple-negativen Mammakarzinom vor [9], Daten zum Einsatz von Olaparib in der Erstlinien-Erhaltungstherapie beim metastasierten Ovarialkarzinom werden beim diesjährigen Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt.

Das neue Verfahren zu Olaparib ist etwas komplex, da hier zunächst eine Neubewertung der bisherigen Indikation „seröses epitheliales Karzinom bei Patientinnen mit BRCA mutiertem Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder des Peritoneums“ erfolgte. Ausgelöst wird die Neubewertung durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status. Unabhängig von diesem Vorgang seitens der Zulassungsbehörden wäre die Neubewertung auch wegen der initialen Befristung der G-BA Festlegung erforderlich geworden. Der G-BA hat diese Neubewertung kombiniert mit der Bewertung der neuen Indikation „nichtseröses epitheliales Karzinom“ und durch die Ausweitung der bisherigen Indikation auf Patientinnen mit BRCA-Wildtyp.

Erfreulicherweise stehen zusätzlich zu den Daten der Studie 19 jetzt mit SOLO2 die Daten einer zweiten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zur Verfügung. In der Metaanalyse der beiden Zulassungsstudien zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Der Vorteil zugunsten von Olaparib wird im wesentlichen durch die Gruppe der BRCA-mutierten Patientinnen der Studie 19 getriggert. Diese Studie hat eine ausreichend lange Beobachtungszeit, um den Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zu zeigen. Der Unterschied ist signifikant, obwohl 20-30% der Patientinnen in den Placebo-Armen einen PARP-Inhibitor in den späteren Folgetherapien erhielten.

Viel deutlicher wird der Unterschied zugunsten von Olaparib im progressionsfreien Überleben mit Hazard Ratios von 0,30 und 0,35, die sich auch in eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie übersetzen. Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie ist für die Patientinnen ein hoch-

relevanter Endpunkt. Dass die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, ist eine gängige klinische Beobachtung. Beim Ovarialkarzinom ist diese Verzögerung besonders relevant, da bei den meisten Patientinnen aufgrund der Platin-Sensitivität Ihres Tumors erneut ein wirksames, aber nebenwirkungsreiches Platinderivat eingesetzt wird.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist hoch für eine Erhaltungstherapie. Allerdings handelt es sich vor allem um Toxizitäten im Bereich der hämatologischen Laborwerte zurückzuführen, die nicht zu klinisch relevanten Nebenwirkungen wie Infektionen oder Blutungen geführt haben. Die höhere Rate an Fatigue-Symptomatik kann durch die Anämie mitbedingt sein.

Mit Niraparib und Olaparib stehen den behandelnden Ärzten jetzt 2 zugelassene PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Daten direkt vergleichender Studien liegen bisher nicht vor.

6. 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, 2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 375:2154-2164, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310)
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1579-1589, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
7. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1274-1284, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
8. Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA et al.: Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. Clin Cancer 23:4086-4094, 2017. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2615](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2615)
9. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 364:205-214, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1011418](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418)
10. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA Mmutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
11. Bang YJ, Xu RH, Chin K et al.: Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1637-1651, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30682-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30682-4)
12. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al.: Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer

(BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol Feb 28, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

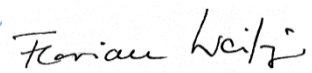

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand