

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. November 2019

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

Olaparib (neues Anwendungsgebiet, Ovarialkarzinom, Erstlinie, Erhaltungstherapie)

veröffentlicht am 15. Oktober 2019

Vorgangsnummer 2019-07-15-D-464

IQWiG Bericht Nr. 826

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
 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 Olaparib (Lynparza®) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses PARP-Inhibitors in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom und kompletter oder partieller Remission nach Platin-basierter 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
-	beobachtendes Abwarten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten geeignet. Eine in Deutschland häufig eingesetzte Alternative ist Bevacizumab.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Olaparib-Arms. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation.
- Olaparib führt zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,30 sowie zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie.
- Olaparib führt nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum der PARP-Inhibitoren.
- Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen numerische, aber keine signifikanten Veränderungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Olaparib ist jetzt in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach erfolgreicher, platinhaltiger Chemotherapie angekommen. Offen sind die Wirksamkeit bei Patientinnen mit somatischen oder ohne BRCA-Mutationen sowie die Langzeiteffekte.

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 II 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.

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

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

3. Stand des Wissens

Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Zytostatika. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel und ab den Stadien FIGO IIIb die Hinzunahme des Antiangiogenetikums Bevacizumab als Erhaltungs-therapie [2]. Für die zugelassene Erhaltungs-therapie mit Bevacizumab wurde keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, aber eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt [3, 4, 5].

PARP-Inhibitoren sind eine neue, wirksame und gut tolerierbare Therapieoption beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Zugelassen sind sie bisher bei Patientinnen mit einem sog. high-grade Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom als Erhaltungs-therapie im Rezidiv nach erneuter, erfolgreicher Induktion mit einer platinbasierten Chemotherapie Für einen PARP-Inhibitor, Rucaparib besteht in Europa auch die Zulassung als Monotherapie bei BRCA-positiven Rezidiven, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	EMA Zulassung
Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	11/2017
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation	1/2015
		unabhängig	5/2018
	Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie nach Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation	6/2019

Rucaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	5/2018
	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	BRCA 1/2 Mutation	5/2018

Olaparib war der erste orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor. Zu Olaparib existieren auch die bisher längsten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen. Aktuelle Analysen aus der Zulassungsstudie konnten zeigen, dass bereits 11% der Patientinnen unter einer Olaparib-Erhaltungstherapie bei Nachbeobachtung von 6 Jahren weiterhin progressionsfrei sind, eine Beobachtung, die vor der Einführung der PARP-Therapien in der Rezidivtherapie als einzigartig zu werten ist [6].

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

Tabelle 3: 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 Progressionsrisiko	Placebo	Bevacizumab	1528	20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004	44,6 vs 45,5 0,85 n. s.
Gonzalez-Martin [7]	FIGO III/IV	Placebo	Niraparib	733	8,2 vs 13,8 ⁵ 0,43 ⁶ p < 0,001	77 vs 84 ¹⁰ 0,70
Moore [8]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Placebo	Olaparib	391	13,8 vs n.e. 0,30 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ¹¹ 0,95
Ray-Coquard [9]	FIGO III/IV	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	733	16,6 vs 22,1 0,59 ⁶ p < 0,0001	
Coleman [10]	FIGO III/IV	Placebo	Veliparib	757	17,3 vs 23,5 ⁵	

	alle				0,68 ⁶ p < 0,001	
	FIGO III/IV BRCA1/2 mut	Placebo	Veliparib	200	22,0 vs 34,7 0,44 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;

Die Daten zeigen, dass die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie verlängert.

4. Dossier und Bewertung von Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Mit Stand vom März 2019 hat der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist akzeptabel, entspricht aber nicht vollständig dem deutschen Versorgungskontext. In Deutschland wird häufig Bevacizumab in der Erstlinie als Erhaltungstherapie eingesetzt, basierend auf zwei im Jahr 2011 publizierten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Nachweis einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [4, 5].

Eine aktuelle randomisierte Studie zum Wert der neuen PARP-Inhibitoren wurden mit Bevacizumab als Kontrolle, die anderen Studien wurden ohne Bevacizumab durchgeführt, siehe [Tabelle 3](#).

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SOLO1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

388 Patientinnen hatten eine Keimbahn-Mutation in BRCA1 (73%) oder BRCA2 (25%).

Datenschnitt für das Dossier war der 17. Mai 2018.

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, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,7 Monaten, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einem Hazard Ratio von 0,30. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Olaparib-Arm nicht erreicht.

Das progressionsfreie Überleben ist beim Ovarialkarzinom ein wissenschaftlich und klinisch relevanter Endpunkt, da die Verbesserung des progressionsfreien Überleben im Allgemeinen mit einer besseren Kontrolle von Symptomen wie Aszites, Subileus, Ileus und Schmerzen assoziiert ist, welche relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen haben.

In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert, eine Kenngröße, die in der wissenschaftlichen Community akzeptiert und auch eingefordert wird, da diese auch von klinischer Relevanz ist. Auch dieser Unterschied ist signifikant zugunsten des Olaparib-Arms mit einem Hazard Ratio von 0,50. Allerdings wurden in diese Analyse nur 85 entblindete Patientinnen aufgenommen.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und krankheitsspezifisch mittels des FACT-O-Fragebogens erhoben.

Bei der Auswertung der EQ-5D-Fragebögen zur Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Olaparib-Arms, jedoch kein signifikanter Unterschied.

Auch bei der Auswertung des FACT-O-Fragebogens zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung noch in einzelnen Symptomskalen.

Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 39% im Olaparib-Arm versus 18% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (22%), Neutropenie (9%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%), Thrombozytopenie (1%) und Übelkeit (1%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 12% im Olaparib- und bei 2% 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 sehr deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Einleitung einer weiteren (Chemo-)Therapie als patientenrelevanten Nutzens 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 Olaparib 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 [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Erhaltungstherapie: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren haben (endlich) ihren Durchbruch in der gezielten onkologischen Therapie auch in der Ersttherapie erreicht und damit einen Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom induziert. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sind inzwischen drei PARP-Inhibitoren für die Erhaltungstherapie bei Rezidiv zugelassen, mit Veliparib steht ein weiterer Inhibitor zur Diskussion.

Auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom und anderen soliden Tumoren liegen jetzt positive Daten vor, die die Relevanz der PARP-Inhibitoren untermauern. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt etwa im Bereich der bisherigen Studien mit PARP-Inhibitoren, das betrifft auch die Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen.

Trotz dieser positiven Bewertung bleiben wissenschaftlich einige Fragen offen:

Selektion der optimalen Patientenpopulation

Basierend auf ihrem Wirkmechanismus wurden initial Patientinnen mit Nachweis einer Keimbahn-BRCA1/2 Mutation ausgewählt. Bei diesen Patientinnen ist Olaparib (und auch Rucaparib) wirksam, aber die Wirksamkeit ist nicht auf diese Patientinnen beschränkt. Auch Patientinnen mit dem Merkmal „Defekt der homologen Rekombination“ profitieren vom PARP-Inhibitor. Relevanter war allerdings die Beobachtung, dass PARP-Inhibitoren auch unabhängig von diesen Merkmalen wirksam sind. Anders gesagt: bei ausschließlicher Selektion von Patientinnen mit diesen biologischen Merkmalen werden andere Patientinnen von einer wirksamen Therapie ausgeschlossen. Konsequenterweise sind die Zulassungen für Niraparib und Rucaparib im Rezidiv unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus. 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 [6]. Wir hatten wiederholt darauf hingewiesen, dass Patientinnen auch Endpunkte wie progressionsfreies Überleben sowie Verlängerung der Zeit bis zur nächsten (Chemo-)Therapie als relevant ansehen. Mit zunehmender Zahl randomisierter Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv kann auch die Frage valider Surrogatparameter für diese Indikation bald beantwortet werden.

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 Olaparib erhebt sich die Frage,

- 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 Wirksamkeit der Kombination bei BRCA-positiven als auch BRCA-negativem high grade Tumoren [9].

Mit Olaparib sind die PARP-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angekommen, zunächst bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation. Die Einführung von Olaparib hat einen hohen Wert für die Patientinnen hat. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nur ein Zwischenschritt, da zahlreiche Studien mit weiteren Substanzen und in weiteren Indikationen folgen.

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. 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)
7. 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)
8. 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)
9. Ray-Coquard IL et al.: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev (ID 3955). ESMO Congress 2019, Abstract LBA2, 2019. <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2019/attendee/confcal/session/calendar?q=presidential>
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 Sep 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1909707](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707)
11. 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)
12. 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)
13. 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)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, 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), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. med. Anton Scharl
Präsident

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



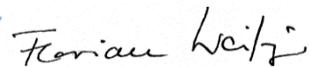
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehoul
Vorsitzender