

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juni 2019

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

Rucaparib (Erhaltungstherapie)

veröffentlicht am 3. Juni 2019

Vorgangsnummer 2019-03-01-D-444

IQWiG Bericht Nr. 775

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Rucaparib (Rubraca®)
 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. Klinische Bewertung des Zusatznutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Im Verfahren zu Rucaparib (Rubraca®) in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Ovarialkarzinom wird der dritte, neue PARP-Inhibitor in dieser Indikation bewertet. Rucaparib ist zugelassen für die Therapie von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem, high-grade epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primär peritonealer Metastasierung, die nach erneuter platinbasierter Chemotherapie eine partielle oder komplette Remission erreicht haben. Rucaparib hat eine Conditional Marketing Authorisation der EMA erhalten. 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		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	abwartendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der Therapiestandard hat sich seit der Planung von ARIEL3 geändert. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Olaparib.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARIEL3, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.
- Rucaparib führt sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36. Dies führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie.
- Rucaparib führt nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 liegt bei 54% im Rucaparib-Arm versus 14% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib waren Veränderungen von Laborwerten, ohne klinische Symptomatik.
- Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nur unvollständig ausgewertet.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Rucaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Rucaparib und Olaparib sind jetzt drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, serösem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint vergleichbar, 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 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 nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Arzneimittel. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Etwa drei Viertel der Patientinnen sprechen auf diese Therapie mit einer partiellen oder kompletten Remission an.

Auch im Rezidiv nach platinhaltiger Erstlinientherapie wird eine erneute systemische Therapie empfohlen. Die Wahl der Arzneimittel wird bestimmt durch die Länge des platin-freien Intervalls, Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit, genetische Faktoren wie den BRCA-Mutationsstatus und die zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und anderen Faktoren.

Bei Patienten im zweiten Rezidiv nach vorherigem Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie ist der erneute Einsatz von Platinderivaten möglich.

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platin-sensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platin-sensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiert. Als platin-resistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platin-sensitivem Rezidiv (nach der alten Definition) eine der folgenden Therapien (alphabetische Reihenfolge):

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

Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist darauf hin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist.

Eine Erweiterung der Therapieoptionen findet seit 2015 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. 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	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, Keimbahn / somatisch unabhängig	1/2015 5/2018
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, Keimbahn / somatisch	5/2018

Rucaparib ist ein oraler, niedermolekularer PARP-Inhibitor.

Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3]	Niraparib	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
		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]	Olaparib	Alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021
		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
Coleman [7]	Rucaparib	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8 0,36	n.e vs 29,6 0,88

						p < 0,0001	n. s.
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Patienten; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; 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 (Keimbahn oder somatisch), non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); 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;

4. Dossier und Bewertung von Rucaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Mit Stand vom Januar 2019 hat der G-BA beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Standard ist jetzt die Erhaltungstherapie mit Olaparib. Olaparib führt zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Auf der Basis dieser Daten hat auch der G-BA in seiner Entscheidung vom 18. Dezember 2018 für Olaparib einen geringen Zusatznutzen gegenüber abwartendem Verhalten festgelegt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ARIEL3, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Auswertung erfolgte konsekutiv in 3 Kohorten:

- BRCA1/2-Mutationen (somatisch oder Keimbahn)
- Homologe Rekombinationsdefekte (HDR)
- Intent-to-Treat (ITT)

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Rucaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

Datenschnitt für das Dossier war der 15. April 2017. Ebenfalls liegen Ergebnisse mit Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Weder in der ITT-Population noch bei den Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Die Zahl der Patientinnen im Placebo-Arm mit nachfolgender Olaparib-Therapie liegt bei 4,9%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben bei den Patientinnen mit BRCA-Mutationen (somatisch oder Keimbahn) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, gefolgt von der Analyse des progressionsfreien

Überlebens in der ITT-Population. In beiden Populationen fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Rucaparib mit einem Hazard Ratio von 0,23 bzw. 0,36.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird unter Rucaparib um 12,5 versus 7,4 Monate im Placebo-Arm verlängert (HR 0,43; $p < 0,0001$). Dieser Endpunkt war präspezifiziert.

Der Einsatz von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinomrezidiv, und insbesondere bei BRCAmut, zeigt eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in mehreren Phase III Studien. Die 2-3fache Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls ohne Verschlechterung der Lebensqualität (Patient-Reported-Outcome) der Patientinnen führt in vielen Fällen zu einer Chronifizierung der Erkrankung, die bisher in Einzelfällen möglich war.

Darüberhinaus bedeutet eine chemotherapiefreie Behandlung mit PARP-Inhibitoren einen zusätzlichen Nutzen für Patientinnen in Hinblick auf die niedrigeren Nebenwirkungsraten bei Verzicht auf die Zytostatika. Hierbei bestätigen verschiedene Studien die Erfahrung aus der klinischen Praxis, dass insbesondere Nebenwirkungen wie Haarausfall (Alopezie), Polyneuropathie und Fatigue von besonderer Bedeutung für die Patientinnen sind. Diese sind im Allgemeinen deutlich geringer beim Einsatz von PARP-Inhibitoren im Vergleich zur Chemotherapie.

Unabhängig davon ist das progressionsfreie Intervall beim Ovarialkarzinom von großer Bedeutung, da das Rezidiv in der Regel bei diesem peritoneal dominierenden Malignom mit einer hohen Symptomlast und hoher Morbidität verbunden ist. So bereiten der Aszites und die Peritonealkarzinose im Allgemeinen unmittelbare Beschwerden, wie Zunahme des Abdomenumfanges, Schmerzen, Subileus, Ileus, Pleuraergüsse und erfordern frühzeitige medizinische Interventionen wie Aszitespunktion oder Operationen. Diese Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patientinnen in hohem Maße.

In diesem Zusammenhang spielen auch die Erwartungen der Patientinnen eine zunehmend große Rolle. Die Expression IV Studie der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) untersuchte, welche Erwartungen Patientinnen mit Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs an eine Erhaltungstherapie haben. 2.101 Patienten aus ganz Europa haben sich an der Umfrage beteiligt, die Studie wurde 2018 erfolgreich abgeschlossen. Die Studie hat wichtige Erkenntnisse über die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen in dieser Therapiephase generiert.

Auf dem Kongress der Europäischen Gynäkoonkologischer Gesellschaft (ESGO) im Jahr 2017 wurden bereits erste Ergebnisse präsentiert [12]. Demzufolge sind die Patientinnen bereit, eine Erhaltungstherapie – sei es oral oder i.v. – über eine längere Zeit einzunehmen und weder Komedikation noch Alter schmälern diese Bereitschaft. Allerdings ergab die Umfrage auch, dass sich die Patientinnen mehr Informationen über die Therapie, insbesondere die Nebenwirkungen, wünschen.

4. 3. 2. 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 (FOSI) erhoben.

Bei Auswertung der EQ-5D-Fragebögen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Der pU verzichtet auf eine Auswertung des FOSI, da bei mehr als 5% der Patientinnen keinen Baseline-Wert aufwiesen. Dieses Vorgehen ist ungewöhnlich und angesichts der besonders hohen Relevanz der Lebensqualität in einer Erhaltungstherapie nicht nachvollziehbar.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 54% im Rucaparib-Arm versus 14% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (19%), GPT Anstieg (10%), Neutropenie (7%), Fatigue (7%), Thrombozytopenie (5%) und Übelkeit (4,0%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 13% im Rucaparib- und bei 2% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die ungewöhnlich 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 Rucaparib 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 [13, 14].

ESMO-MCBS v1.1 Rucaparib Erhaltungstherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren gehören seit vielen Jahren zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie, insbesondere beim Ovarialkarzinom [10]. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist intelligent und vielfältig anwendbar. Inzwischen gibt es drei zugelassene Arzneimittel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und eine Zulassung beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom. Aktuelle Daten zeigen auch Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie des BRCAm Pankreaskarzinom sowie in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. [11].

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist mit dem Problem aller Arzneimittel belastet, die in einer neuen Substanzklasse als Zweite oder Dritte zur Zulassung gelangen. Bei guter Wirksamkeit der früher zugelassenen Präparate ändert sich die Standardtherapie, beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von abwartendem Verhalten zu Olaparib. Dem entspricht aber nicht der Kontrollarm der Zulassungsstudie.

Bei Vergleich der publizierten Daten erscheinen die drei PARP-Inhibitoren ähnlich wirksam. Sie führen zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit Hazard Ratios zwischen 0,35 und 0,38 in der Gesamtpopulation bzw. bei Patientinnen ohne BRCA-Mutationen, und Hazard Ratios zwischen 0,18 und 0,27 bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt etwa im Bereich anderer PARP-Inhibitoren, auch wenn indirekte Vergleiche nur beschränkt aussagekräftig sind. Zusätzlich sind die Nebenwirkungen durch Folgen der vorangegangenen, platinhaltigen Chemotherapie überlagert. Das betrifft auch die Therapieabbruchraten .

Mit der Zulassung von Rucaparib stehen für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt drei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Eine sichere Aussage über Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht getroffen werden.

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. 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. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 390 :1949-1961, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6)
8. 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)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. 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)
11. Golan T, Hammel T, Reni M et al.: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019, Jun 2 [Epub ahead of print]. DOI: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387)
12. Rohr I, Keller M, Chekerov R, et al. What are the expectations and preferences of patients with ovarian cancer to a maintenance therapy? A NOGGO/ENGOT-OV22 survey (expression IV) in 2101 patients. Abstract presented at: 2017 ESGO Congress; November 4-7, 2017; Vienna, Austria.

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. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. med. Anton Scharl
Präsident

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



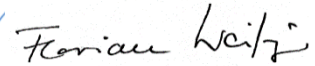
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



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 Sehouli
Vorsitzender