

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Rucaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom,
Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom,
Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie)

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
5.1	Stellungnahme der pharmaand Deutschland GmbH	34

5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	53
5.3	Stellungnahme des vfa	58
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	62
5.5	Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO.....	67
D.	Anlagen	88
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	88
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Rucaparib (Rubraca) wurde am 1. März 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2023 hat Rucaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Rucaparib mit dem neuen

Anwendungsgebiet „Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rucaparib (Rubraca) gemäß Fachinformation

Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bevacizumab
- Olaparib
- Niraparib

- Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

unter Berücksichtigung:

- der Vortherapie
- des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation
- des Vorliegens einer genomischen Instabilität

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Rucaparib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung und anschließender Erhaltungstherapie die Wirkstoffe Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan, Niraparib, Olaparib, Paclitaxel und Treosulfan zur Verfügung.

Hierbei wurden Arzneimittel für die Erhaltungstherapie von Patientinnen in einer späteren Therapielinie (Platin-sensitives Rezidiv) sowie Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschlüsse vom 21. September 2023 und 20. April 2023
- Niraparib: Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut aktuellen Leitlinien wird als Erstlinien- bzw. Primärtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen.

Im Anschluss an eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Grundsätzlich kommen für die Erhaltungstherapie gemäß aktuellen Leitlinien sowie laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften der Wirkstoff Bevacizumab, PARP-Inhibitoren oder die Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab in Betracht.

Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist indiziert, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In diesem Fall wird gemäß der Fachinformation zu Bevacizumab eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie angewendet.

Zudem wird laut aktueller S3-Leitlinie Bevacizumab in Kombination mit einem PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab empfohlen, deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels, definiert durch BRCA 1/2-Mutation oder/und genomische Instabilität, aufweist. Diesbezüglich liegen bisher nur Daten für den Wirkstoff Olaparib vor.

Dementsprechend liegt auch nur für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab eine Zulassung für die Erhaltungstherapie von Patientinnen, die nach einer abgeschlossenen

Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist, vor. Der Status HRD-positiv ist dabei definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

Als PARP-Inhibitor-Monotherapie ist neben Olaparib zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen BRCA1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom auch der PARP-Inhibitor Niraparib unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus zugelassen.

Für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab stellte der G-BA in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 20. April 2023 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bevacizumab fest.

Für Olaparib als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 21. September 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Für Niraparib stellte der G-BA mit Beschluss vom 20. Mai 2021 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen.

Angesichts der Empfehlungen der Leitlinien sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Therapieoption anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität.

Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von, Bevacizumab, Olaparib, Niraparib sowie Olaparib in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität.

Im Rahmen der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie werden Olaparib als Monotherapie sowie Niraparib bezüglich der Vortherapie jeweils nach einer vorangegangenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne Bevacizumab als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Redaktionelle Änderung der Patientengruppe

In der ursprünglichen Fassung wurde die Patientengruppe wie folgt gefasst:

„Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigen; Erhaltungstherapie“

In dem vorliegenden Beschluss wird die Formulierung der Patientengruppe an das zugelassene Anwendungsgebiet angepasst und somit die folgende Formulierung: „die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigen“ geändert in „die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell)“.

Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rucaparib wie folgt bewertet:

Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (vollständig oder partiell) befinden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pharmazeutische Unternehmer aus. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ATHENA-MONO werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.

Bei der Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, 4-armige Studie, in der in den relevanten Studienarmen Rucaparib mit Placebo verglichen wird.

In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III – IV) high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-/Taxan-basierten Erstlinienchemotherapie und einer zytoreduktiven Operation ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten, eingeschlossen. Die Patientinnen sollten mindestens 4 bis 8 Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben, von denen mindestens 4 Zyklen der Platin-Taxan-Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie gegeben wurden. Bei partiellen Ansprechen musste die Patientin mindestens 6 Zyklen durchlaufen haben.

Die 538 eingeschlossenen Patientinnen wurden 4:1 in den Interventionsarm (Rucaparib N = 427) und in den Vergleichsarm (Placebo N = 111) randomisiert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für bis zu 2 Jahre, bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung erfolgen. Die Behandlung konnte auch bei Krankheitsprogression bis zu maximal 2 Jahren fortgesetzt werden, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Rucaparib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib sowie Olaparib in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation und des Vorliegens einer genomischen Instabilität bestimmt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ATHENA-MONO werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

Der G-BA legt dem Beschluss die Berechnung der Patientenzahlen des IQWiG auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde. Bei dieser Neuberechnung wurde für Patientinnen ohne Resttumor nach einer vorangegangenen Operation ein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden Platin-basierten Erstlinienchemotherapie angenommen. Dieser Wert kann auch niedriger liegen, sodass sich eine geringere Patientenanzahl ergeben könnte.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie

und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Es werden die Kosten für das erste Jahr dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der Wirkstoff Bevacizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (69,2 kg)¹.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Zyklus zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis aufgerundet.

¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rucaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:				
Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7
Niraparib				
Niraparib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Olaparib				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	15,7	1	15,7

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib	600 mg	1 200 mg	4 x 300 mg	365,0	1 460 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:					
Bevacizumab					
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1 038 mg	1 038 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Niraparib					
Niraparib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Olaparib					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Olaparib in Kombination mit Bevacizumab					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Bevacizumab	15 mg/ kg KG = 1 038 mg	1 038 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rucaparib 300 mg	60 FTA	2 592,43 €	2,00 €	144,76 €	2 445,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	397,02 €	2,00 €	21,35 €	373,67 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	85,42 €	1 465,91 €
Niraparib 100 mg	84 FTA	5 955,07 €	2,00 €	336,80 €	5 616,27 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,71 €	2,00 €	279,16 €	4 664,55 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu Rucaparib (Rubraca); Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rucaparib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rucaparib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2024 15. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Rucaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 01.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Rucaparib gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Rucaparib

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT 11.07.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bevacizumab
- Olaparib
- Niraparib
- Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

unter Berücksichtigung:

- der Vortherapie
- des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation
- des Vorliegens einer genomischen Instabilität

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rucaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

circa 3 250 bis 3 590 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rubraca (Wirkstoff: Rucaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rucaparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-134) sofern nicht anders indiziert.

Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rucaparib	59 511,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:	
Bevacizumab	63 629,43 €
Olaparib	60 805,74 €
Olaparib + Bevacizumab	124 435,17 €
Niraparib	48 808,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Bevacizumab	Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	15,7	1 570,00 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.07.2025 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Rucaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rucaparib
- **Handelsname:** Rubraca
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** pharmaand Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1031)

Modul 1

(PDF 440,81 kB)

Modul 2

(PDF 702,36 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 6,74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,29 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom gemäß Fachinformation für Rucaparib (Rubraca)

Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigen; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bevacizumab
- Olaparib
- Niraparib
- Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

unter Berücksichtigung:

- der Vortherapie
- des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation
- des Vorliegens einer genomischen Instabilität

Stand der Information: Oktober 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 707,50 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,06 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rucaparib - 2023-12-15-D-1031*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peri
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2024 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Rucaparib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
pharmaand Deutschland GmbH	05.04.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	28.03.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024
AstraZeneca GmbH	05.04.2024
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	06.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
pharmaand Deutschland GmbH						
Hr. Schwarz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schönermark	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Krüger	nein	ja	ja	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Kadow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Merens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Krütfeld	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der pharmaand Deutschland GmbH

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca®
Stellungnahme von	<i>pharmaand Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Rucaparib und das Unternehmen pharmaand GmbH</p> <p>Der Wirkstoff Rucaparib, ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der PARP-Inhibitoren, wurde zum 1. Mai 2023 von der zr pharma& GmbH (jetzt pharmaand GmbH – im Folgenden pharma&), der österreichischen Muttergesellschaft der pharmaand Deutschland GmbH (im Folgenden pharma&), erworben.</p> <p>pharma& ist ein österreichisches, privates Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Wien und Tochtergesellschaften in Deutschland, der Schweiz und weiteren europäischen Ländern, das 2018 gegründet wurde. pharma& hat es sich zur Aufgabe gemacht, die langfristige Verfügbarkeit und Qualität etablierter pharmazeutischer Originalprodukte weltweit sicherzustellen, wobei der Schwerpunkt auf Hämatologie und Onkologie, sowie anderen spezialisierten Therapiebereichen zum Wohle der heutigen und zukünftigen Patienten liegt.</p> <p>Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib (Rubraca®) eine zielgerichtete Therapie zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dar. Die Übernahme des Wirkstoffes Rucaparib erfolgte im Juni 2023 nach der Insolvenz der bisherigen Zulassungsinhaberin Clovis Oncology.</p> <p>pharma& hat die Verfügbarkeit von Rucaparib für die bereits seit Januar 2019 zugelassene Erhaltungstherapie des rezidierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sichergestellt, nachdem im August 2023 die Verantwortlichkeit für das bisherige AMNOG-Verfahren nach § 35a und § 130b SGB für Rucaparib in der Indikation der Monotherapie</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), von der vorherigen Zulassungsinhaberin übernommen wurde.</p> <p>Die Zulassung der Indikationserweiterung für den Wirkstoff Rucaparib im vorliegenden Verfahren, als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), erfolgte am 15.11.2023 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.</p> <p>Hierdurch kann fortan auch die Versorgung der an einem Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen in der Erhaltungstherapie in der ersten Therapielinie des neu diagnostizierten, fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, um eine wirkungsvolle Erhaltungstherapie ergänzt werden. Der hohe Bedarf nach zusätzlichen Therapieoptionen in der Erstlinien-Erhaltungstherapie wird im Folgenden in Kürze anhand der immer noch äußerst schlechten Prognose betroffener Patientinnen und den gängig eingesetzten und physisch sowie psychisch sehr belastenden Therapieregimen dargestellt.</p> <p>Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom</p> <p>Das Ovarialkarzinom und die Karzinome der Eileiter (Tuben) und des Peritoneums werden als eine Tumorentität verstanden (1). Das Ovarialkarzinom stellt nach Brustkrebs die zweithäufigste tödliche</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gynäkologische Krebserkrankung dar (2), die insgesamt 3,1 % aller malignen Neoplasmen bei Frauen und 5,1 % aller Krebssterbefälle in Deutschland ausmacht (3). Durch den anfänglich symptomfreien bzw. unspezifisch symptomatischen Verlauf der Erkrankung wird die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien (72 % bis 76 % im FIGO Stadium III/IV) gestellt (2, 3). Zu diesem Zeitpunkt ist eine kurative Therapie in den meisten Fällen nicht mehr möglich. Nach Erstdiagnose erhalten die Patientinnen eine operative Tumoresektion und eine meist Platin-basierte Erstlinientherapie. Danach erleiden sie häufig lebenslang wiederkehrende Rezidive. Diese werden folgend mit intensiven Platin-basierten oder nicht-Platin-basierten (Kombinations-) Therapien behandelt. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen liegt in Deutschland bei durchschnittlich 39 % (3), während diese im Vergleich bei anderen schwerwiegenden Tumorerkrankungen wie dem Gebärmutterhalskrebs bei 62 % und bei Brustdrüsenkrebs bei 79 % liegt (3). Die Erkrankungsrate beim Ovarialkarzinom steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an und das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren (3).</p> <p>Rucaparib in der Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom</p> <p>Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen sowie die Zeitspanne bis zu einer Krankheitsprogression verlängern (4-9). Das Ziel der Erstlinien-Erhaltungstherapie ist es, das Chemotherapie-freie Intervall nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie zu verlängern und dadurch den</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeitlichen Abstand bis zu einer möglichen Zweitlinien-Chemotherapie im Falle eines Rezidivs zu verlängern. Das Nutzendossier zu Rucaparib in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie wurde am 13.12.2023 durch pharma& beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht.</p> <p>Die im eingereichten Dossier dargelegten Daten der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib anhand der Studie ATHENA-MONO gegenüber dem Studienkomparator Placebo, kann lediglich den Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich gegenüber „beobachtendem Abwarten“ abdecken, welches zwar zum Zeitpunkt der Studien-Initiierung dem Standard entsprach, allerdings nicht mehr dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht. Daher erfolgte die Ergebnis-Darstellung der Studie ATHENA-MONO im bewerteten Nutzendossier rein supportiv. Da zudem keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich, welcher die vom G-BA geforderte zVT einer patientenindividuellen Therapie adäquat abbildet, gegenüber der Studie ATHENA-MONO identifiziert werden konnten, wurde aus formalen Gründen im eingereichten Nutzendossier kein Zusatznutzen von Rucaparib (Rubraca®) im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet. Daher ist, trotz der bedeutsamen Behandlungsvorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib, welche sich insbesondere in einem deutlich verlängerten progressionsfreien Intervall, aber auch bei der signifikanten Ausweitung eines Chemotherapie-freien Intervalls zeigten, gegenüber der gegenwärtigen zVT als nicht belegt einzustufen. Dennoch ergeben sich deutliche Behandlungsvorteile unter Einsatz von Rucaparib gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche auch näher in Modul 3 des Nutzendossiers dargelegt sind und sich besonders im Ausgleich bedeutsamer Einsatzbeschränkungen der</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenwärtigen Therapieoptionen äußert, die sich beispielsweise durch Restriktionen des Zulassungsstatus ergeben oder auch durch Einsatzrisiken und notwendigen Dosisreduktionen bei vulnerablen Patientengruppen. Dies ist im Kontext mit der zugleich belegten hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten, welche mit der supportiven Darstellung der Studie ATHENA-MONO im vorgelegten Dossier dargelegt wurde (10, 11).</p> <p>Die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15.03.2024 veröffentlicht (12).</p> <p>pharma& möchte insbesondere zu den folgenden Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Details zur Suche nach geeigneten Studien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche2. Herleitung und Größe der GKV-Zielpopulation3. Anzusetzende Kosten innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie <p>pharma& dankt dem IQWiG für die erfolgte Nutzenbewertung des vorgelegten Dossiers und schätzt diese insgesamt als nachvollziehbar ein. Einzelne Aspekte in denen pharma& die Ansicht des IQWiG nicht vollends teilt oder auch zustimmend, jedoch ergänzend kommentieren möchte, werden im Folgenden detaillierter ausgeführt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.10, Z. 26-30	<p>Anmerkung: <i>„Weiterhin führt der pU eine Recherche für indirekte Vergleiche durch. Der pU sucht nach RCTs, die für einen indirekten Vergleich mit Rucaparib über den Brückenkomparator Placebo infrage kommen. Dabei berücksichtigt er ausschließlich die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib und Niraparib. Nach Bevacizumab als Monotherapie oder in der Kombination mit Olaparib sucht er jedoch nicht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: pharma& bestätigt, dass im Rahmen der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich nicht nach den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab als Monotherapie und der Kombination mit Olaparib gesucht wurde. Diese Nicht-Berücksichtigung der beiden Therapieoptionen in der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich erfolgte, wie auch in dem durch pharma& eingereichten Nutzendossier erläutert, vor dem Hintergrund ihres speziellen Zulassungsstatus. Sowohl die Monotherapie mit Bevacizumab (erfordert eine Bevacizumab-Vorbehandlung in der Erstlinienbehandlung) als auch die Kombinationstherapie mit Olaparib (erfordert eine Bevacizumab-</p>	<p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pharmazeutische Unternehmer aus.</p>

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorbehandlung und das Vorliegen einer tBRCA-Mutation bzw. einer genomischen Instabilität) kann über den Placebo-Arm der Studie ATHENA-MONO quantitativ nicht hinreichend abgebildet werden. Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm, die die genannten Zulassungskriterien erfüllen, ist zu gering, um statistisch belastbare Ergebnisse generieren zu können (siehe Dossier Modul 4: Anteil der Patientinnen mit Bevacizumab-Vorbehandlung 10,8 %; entsprechend 12 von 111 Patientinnen) (10).</p>	
<p>S. I.11, Z. 1-7</p>	<p>Anmerkung: <i>„Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU die Studien SOLO-1 (Olaparib vs. Placebo) und PRIMA (Niraparib vs. Placebo). Beide Studien sieht der pU als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs in der vorliegenden Fragestellung an. Dies begründet er mit der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie nicht hinreichender Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs. Somit liegen für die vorliegende Bewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs schließt der pharmazeutische Unternehmer aus. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ATHENA-MONO werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharma& bestätigt, dass über die Informationsbeschaffung zur Suche nach geeigneten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs die beiden Studien SOLO-1 (Olaparib vs. Placebo) und PRIMA (Niraparib vs. Placebo) identifiziert wurden, jedoch als ungeeignet für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo eingestuft wurden.</p> <p>Wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die Herleitung zu dieser Feststellung zusammenfasst, können sowohl Vergleiche mit der SOLO-1 als auch der PRIMA-Studie nicht die aktuelle Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden (12). In beiden Studien wurde die jeweilige Studienmedikation nicht patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt, d.h., es wurde vor Randomisierung nicht sichergestellt, ob es sich um die patientenindividuell bestgeeignete Therapieoption handelt (13, 14). Ein indirekter Vergleich unter Einbezug der Studien SOLO-1 und PRIMA kann somit nicht die im Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie widerspiegeln, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (15).</p> <p>Zu den vom IQWiG ebenfalls aufgegriffenen Unterschieden in den Patientenpopulationen, die die Interpretation eines indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo erschweren bzw.</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verzerrten, zählen verschiedene Faktoren welche pharma& an dieser Stelle nochmals erläutern möchte.</p> <p>In der Studie SOLO-1 wurden nur Patientinnen mit einer BRCA-Mutation eingeschlossen. In der Studie ATHENA-MONO lag der Anteil für Patientinnen mit BRCA-Mutation bei etwa 25 %, wodurch die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs nicht hinreichend gegeben ist (10, 13). Zudem wurden in der Studie ATHENA-MONO nur Patientinnen eingeschlossen, die mindestens vier und maximal acht Zyklen einer Platin-Taxan-Chemotherapie abgeschlossen haben (10). In den Studien SOLO-1 und PRIMA war die Voraussetzung eines Studieneinschlusses, dass Patientinnen mindestens sechs und maximal neun Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie erhalten haben (13, 14). Im Gegensatz zur Studie SOLO-1 war in der Studie ATHENA-MONO eine Bevacizumab-Chemotherapie zulässig (10, 13). Zusätzlich ergeben sich Unterschiede in den zytoreduktiven Primär-Operationen. So wurden in der Studie ATHENA-MONO auch Patientinnen ohne sichtbare Resterkkrankung eingeschlossen (10).</p> <p>Aus benannten Gründen verzichtete pharma& auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs und folglich wurde im eingereichten Nutzendossier kein formaler Zusatznutzen abgeleitet, da weder direkt vergleichende noch indirekt vergleichbare Studien identifiziert werden konnten, anhand derer die benannte zVT</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgebildet werden kann. Um dennoch die hohe Wirksamkeit- und Sicherheit von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen, wurden supportiv die Daten der Zulassungsstudie ATHENA-MONO im Dossier dargestellt, wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme erläutert.</p>	
<p>S. II.9, Z. 20-28</p>	<p>Anmerkung: <i>„Zu Schritt 4: Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten</i> <i>Der pU berücksichtigt bei der Anteilsgewinnung sämtliche Patientinnen mit einer platinbasierten Chemotherapie. Darin sind auch diejenigen erfasst, die zusätzlich Bevacizumab und dies nachfolgend als Monotherapie im Rahmen einer Erhaltungstherapie bekommen (67,3 % der Patientinnen aus dem Jahr 2016) (16). An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass Bevacizumab im Jahr 2016 nur als Monotherapie in der Erhaltungstherapie zugelassen war. Da Rucaparib ebenfalls als Monotherapie für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, bleibt unklar, inwieweit sich hier eine Verschiebung zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ergibt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: pharma& weist an dieser Stelle darauf hin, dass es sich bei Schritt 4 der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation um solche Patientinnen handelt, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten. In der referenzierten Publikation des QS-OVAR (16) sind verschiedene primäre Systemtherapien und deren Anwendungshäufigkeit aufgeführt, wozu unter anderem die platinbasierte Chemotherapie mit zusätzlicher Verwendung von Bevacizumab gehört. Es wird in der herangezogenen Publikation, sowie im Schritt 4 der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, nicht wie vom IQWiG angenommen auf Anteile einer Bevacizumab Monotherapie im Rahmen einer Erhaltungstherapie eingegangen oder Bezug genommen. pharma& vermutet an dieser Stelle, dass in der Ausführung der Nutzenbewertung die Passage „Die Anwendung des Angiogenese-Hemmers Bevacizumab als primäre Erhaltungstherapie hat von 54,0 % im Jahr 2012 auf 67,3 % im Jahr 2016 zugenommen (OR 1,76; 95%-KI 1,38–2,23; $p < 0,001$) (Abb. 2)“ zu ihrer Feststellung herangezogen wird (16). Diese Passage bezieht sich jedoch auf die in der Publikation dargestellte Abbildung 2, welche die Anteile der verschiedenen primären Systemtherapien beim Ovarialkarzinom von 2004 bis 2016 zeigt. Demzufolge kann angenommen werden, dass es sich im zuvor zitierten Textabschnitt der Publikation um eine Verwechslung der Begriffe <i>Systemtherapie</i> und <i>Erhaltungstherapie</i> handelt. pharma& merkt folglich an, dass die Bewertung des IQWiG zu dem Vorgehen in Schritt 4 „Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erhalten“ keine Berücksichtigung finden sollte, ungeachtet dessen, dass die Anmerkung des IQWiG zu Berechnungsschritt 4 in keiner Anpassung oder Korrektur mündete und somit keine Auswirkung auf die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation hat.</i></p>	
<p>S. II.10, Z. 3-33</p>	<p>Anmerkung: <i>„Die Publikation des QS-OVAR weist für das Jahr 2016 jedoch einen Anteil in Höhe von ca. 50 % der Patientinnen ohne Resttumor nach Operation aus (16), für die die vom pU zugrunde gelegten Ansprechraten nicht übertragbar sind. Es kann angenommen werden, dass für diese Patientinnen der Anteilswert für eine Remission (nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie) höher liegt als der hier vom pU zugrunde gelegte Anteilswert (62 % bis 69 %). Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Mittels einer Neuberechnung kann sich der Anzahl der GKV-Zielpopulation [...] wie folgt angenähert werden:</i></p> <p><i>(1) Die Hälfte der Patientinnen weist nach der vorangegangenen Operation keinen Resttumor auf. Unter der Annahme, dass alle Patientinnen ohne Resttumor (100 %) nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) ergibt sich für Gruppe a) eine Anzahl von</i></p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Berechnung der Patientenzahlen des IQWiG auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde. Bei dieser Neuberechnung wurde für Patientinnen ohne Resttumor nach einer vorangegangenen Operation ein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden Platin-basierten Erstlinienchemotherapie angenommen. Dieser Wert kann auch niedriger liegen, sodass sich eine geringere Patientenzahl ergeben könnte.</p>

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>2304 bis 2439 Patientinnen. Bei dieser Neuberechnung wurde für Patientinnen ohne Resttumor nach einer vorangegangenen Operation ein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie angenommen (siehe 1). Dieser Wert kann auch niedriger liegen, sodass sich weniger Patientinnen ergeben könnten.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bezüglich einer angenommenen Unterschätzung der Zielpopulation kann pharma& die Beurteilung des IQWiG nachvollziehen, folgt der Einschätzung innerhalb der Neuberechnung der Patientenpopulation jedoch nicht vollends. Die Annahme, dass alle Patientinnen ohne Resttumor (100 %) nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind entspricht wahrscheinlich nicht der Realität und stellt somit eine Überschätzung dar. Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität kein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden platinbasierten Erstlinienchemotherapie vorliegt. Eine genauere Aussage lässt sich jedoch in Bezug auf die Ansprechrate in der diskutierten Population nicht treffen, da diesbezüglich keine geeigneten Daten vorliegen. Auch das IQWiG belegt die getätigte Maximalannahme nicht durch Daten oder Quellen. Somit liegt die tatsächliche GKV-Zielpopulation vermutlich</p>	

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	innerhalb der dargelegten Größenordnung von pharma& und der Neuberechnung des IQWiG.	
S. II.13, Z. 9-12	<p>Anmerkung: <i>„Für Niraparib gibt der pU 2 verschiedene Dosierungen an (200 mg und 300 mg pro Tag). Die höhere Dosierung wird laut Fachinformation für eine spezielle Patientengruppe empfohlen (Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: pharma& nimmt die Anerkennung der verschiedenen Dosierungen der Niraparib-Therapie innerhalb unterschiedlicher Patientengruppen bestätigend zur Kenntnis. pharma& ergänzt darüber hinaus, dass neben der gewichtsabhängigen Dosisanpassung basierend auf der Fachinformation von Niraparib, die 200 mg Dosierung in der HR-profizienten Subgruppe (Patientinnen ohne nachgewiesenem Defekt der homologen Rekombination), einen geringeren Behandlungseffekt aufweist als</p>	Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die 300 mg Dosierung (17). Insofern, und unter Berücksichtigung dessen, dass die HR-profiziente Subgruppe folgend einer aktuellen deutschen Studie einen Anteil über 50 % der Patientinnen im Anwendungsgebiet ausmacht, ist es unerlässlich, beide Dosierungen bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten heranzuziehen (18).	
S. II.13, Z. 26f.	<p>Anmerkung: <i>„Es können zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusion von Bevacizumab als zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: pharma& bestätigt, dass die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Bevacizumab-Monotherapie als auch der Kombinationstherapie aus Bevacizumab mit Olaparib separat angegeben wurden. Denn bei der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern handelt es sich um eine notwendige Leistung bei der Verabreichung von Bevacizumab als Infusionslösung, welche daher keinen optionalen Charakter hat. Es fallen Kosten von 100€ pro applikationsfertiger Zubereitung für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: pharmaand Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>monoklonalen Antikörpern an (12). Bezieht man diese Kosten additiv bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Monotherapie mit Bevacizumab und der Kombinationstherapie aus Bevacizumab mit Olaparib ein, ergeben sich Jahrestherapiekosten</p> <ul style="list-style-type: none">• für die Bevacizumab-Monotherapie in Höhe von 62.564,97€,• sowie für die Kombinationstherapie aus Bevacizumab mit Olaparib in Höhe von 120.771,13€.	

Literaturverzeichnis

1. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. Pathologe. 2014;35(4):314-21.
2. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1. 2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0350L.html>.
3. RKI (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2021. 2021.
4. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.
5. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-402.
6. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.
7. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, 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. 2015;16(8):928-36.
8. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.
9. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-28.
10. pharmaand GmbH. Rucaparib (Rubraca®) - Modul 4 A Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) highgrade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). 2023.
11. pharmaand GmbH. Rucaparib (Rubraca®) - Modul 3 A Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). 2023.
12. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie) 2024.
13. AstraZeneca. Olaparib (Lynparza®) Modul 4 A Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), highgrade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom

oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. 2023.

14. (GlaxoSmithKline) G. Niraparib (Zejula) Modul 4 A Erstlinien-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. 2020.

15. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-213. 2023.

16. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Frauenarzt. 2020;61(3):182-8.

17. EMA (European Medicines Agency). EPAR Summary of Product Characteristics Zejula - EMEA/H/C/004249 - R/0034 (Stand 11/2023). 2023.

18. Heitz F, Ataseven B, Staniczok C, Denkert C, Rhiem K, Hahnen E, et al. Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(3).

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	28. März 2024
Stellungnahme zu	Rucaparib / Rubraca
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.9 ff.	<p>Anmerkung zur Kommentierung der Herleitung der Patientenzahlen:</p> <p>Rubraca® ist zugelassen als „Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller leitet die Patientenzahlen in insgesamt 6 Schritten her. Hierzu zählen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schritt 4 die Patientinnen, die eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten und in - Schritt 5 Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). <p>Das IQWiG hält die Herleitung der Zielpopulation durch den pU rechnerisch weitgehend für nachvollziehbar. Allerdings geht das Institut insbesondere aufgrund der Herleitung des Anteilswerts in Schritt 5 von einer Unterschätzung der vom pU ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation aus und schlägt deshalb eine</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Berechnung der Patientenzahlen des IQWiG auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde. Bei dieser Neuberechnung wurde für Patientinnen ohne Resttumor nach einer vorangegangenen Operation ein maximaler Anteilswert für die Remission nach einer anschließenden Platin-basierten Erstlinienchemotherapie angenommen. Dieser Wert kann auch niedriger liegen, sodass sich eine geringere Patientenanzahl ergeben könnte.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neuberechnung der Patientenzahlen in Schritt 5 mit anderen Anteilswerten vor.</p> <p>Gemäß IQWiG könne sich durch eine Neuberechnung in Schritt 5 der GKV-Zielpopulation mit einer Anzahl in Höhe von ca. 3250 bis 3590 Patientinnen angenähert werden (Vergleich pU: 2513 bis 2968).</p> <p>Aus Sicht von MSD ist die Kritik sowie das Vorgehen der Neuberechnung des IQWiG allein mit Fokus auf Schritt 5 der Berechnung selektiv und widersprüchlich, denn gleichzeitig führt das IQWiG zum vorangegangenen Schritt 4 aus, dass der pU neben den Patientinnen ohne Erhaltungstherapie zusätzlich diejenigen mit Bevacizumab in einer Erhaltungstherapie berücksichtigt und damit einen höchstmöglichen Anteilswert der infrage kommenden Patientinnen für diesen Herleitungsschritt berechnet. Konkret werden hier vom pU 99% der Patientinnen angesetzt.</p> <p>Damit liegt aus Sicht von MSD ist der Gesamtschau der Patientenberechnung durch den pU eine Unsicherheit zu Grunde, die Elemente enthält, die sowohl zu einer tendentiellen Überschätzung der Zahlen als auch zu einer Unterschätzung führen können und damit eine ausgewogene Darstellung bieten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist auf die Patientenzahlen des pU abzustellen.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Rucaparib (Rubraca)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Rucaparib (Rubraca) von pharmaand Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Rucaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bevacizumab, Olaparib, Niraparib und Olaparib in Kombination mit Bevacizumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorliegen. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Rucaparib (Rubraca®) – Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1031
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Rucaparib (Rubacra®) Stellung.</p> <p>Rucaparib wird, unter anderem, angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher unter anderem ebenfalls für die Behandlung des Ovarialkarzinoms angewendet wird, als</p> <ul style="list-style-type: none">- Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Und als <p>A.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.</p> <p>Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Rucaparib betroffen.</p> <p>Versorgungsanteile im deutschen Versorgungsalltag</p> <p>Laut S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“¹ sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab• PARP-Inhibitor• PARP-Inhibitor + Bevacizumab*	

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>*Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.</p> <p>Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studiendaten wird die Therapieentscheidung basierend auf den zugelassenen Indikationen respektive der Zulassungsstudien insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie und des BRCA-Status/genomische Instabilität erfolgen.</p> <p>Neben dem etablierten und gut verträglichen Olaparib gibt es nun zwei weitere als Monotherapie zugelassen PARP-Inhibitoren im deutschen Versorgungsalltag. Es muss abgewartet werden, wie sich die Versorgungsanteile auf die zur Verfügung stehenden PARP-Inhibitoren entwickeln werden.</p>	

Literaturverzeichnis

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 03.04.2024]

5.5 Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO

Datum	5. April 2024
Stellungnahme zu	Rucaparib
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses neue Verfahren zum Einsatz von Rucaparib (Rubraca®) betrifft die Erstlinientherapie. Rucaparib ist indiziert für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Olaparib - Niraparib - Olaparib / Bevacizumab </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	<ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Olaparib - Niraparib - Olaparib / Bevacizumab 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	<ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Olaparib - Niraparib - Olaparib / Bevacizumab 	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der von uns im Folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primäres Peritonealkarzinom“.• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.• Basis der frühen Nutzenbewertung von Rucaparib in dieser Indikation ist ATHENA-MONO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 4:1 Randomisierung zugunsten des Rucaparib-Arms.• Rucaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit einer Hazard Ratio von 0,50, aber nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.• Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem der Substanzklasse der PARPi.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Rucaparib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).• Rucaparib wird als Monotherapie eingesetzt. <p>Rucaparib ist eine weitere Option für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom. Aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit den zwischenzeitlich etablierten Standardtherapien (PARPi, Bevacizumab) ist die Quantifizierung eines Zusatznutzens nicht möglich.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Pro Jahr erkrankten in Deutschland etwa 7.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom, die Erkrankungsrate wird für das Jahr 2022 auf 6.800 geschätzt [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 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.</p> <p>Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die krebsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate lag aber im Jahr 2018 nur bei 33% [1]. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.</p> <p>Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte signifikant verbessern.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie. Bei Patientinnen mit Einsatz von Bevacizumab in der Induktionstherapie besteht die Erhaltungstherapie aus Bevacizumab.</p> <p>Die aktuelle S3 Leitlinie gibt diese Empfehlungen [2]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden [2]:<ul style="list-style-type: none">○ Bevacizumab○ PARP-Inhibitor○ PARP-Inhibitor + Bevacizumab. <p>Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland. Ein aktueller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms [3]

Therapiealgorithmus für die Primärtherapie

Legende:
█ Therapie in kurativer Intention; █ Therapie in nicht-kurativer Intention
 FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD, Homologe Rekombinationsdefizienz; BRCA, Breast Cancer-Gen

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Rucaparib ist der dritte zugelassene, orale PARP-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit von Rucaparib in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: : Rucaparib in der medikamentöse Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ATHENA-MONO [4]</td> <td>FIGO III/IV alle</td> <td>Placebo</td> <td>Rucaparib</td> <td>538</td> <td>9,2 vs 20,2⁷ 0,52⁸ p < 0,0001</td> <td>n. b.⁹ vs 38,8 0,96 n. s.¹⁰</td> </tr> <tr> <td>BRCAMut⁵</td> <td>Placebo</td> <td>Rucaparib</td> <td>115</td> <td>14,7 vs n. e.¹¹ 0,40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HRD negativ⁶</td> <td>Placebo</td> <td>Rucaparib</td> <td>216</td> <td>9,1 vs 12,1 0,65</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCAmut: Nachweis einer BRCA1/2 Mutation; ⁶ HRD positiv: kein Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. b. – nicht berechenbar; ¹⁰ n. s. - nicht signifikant; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;</p>							Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	ATHENA-MONO [4]	FIGO III/IV alle	Placebo	Rucaparib	538	9,2 vs 20,2 ⁷ 0,52 ⁸ p < 0,0001	n. b. ⁹ vs 38,8 0,96 n. s. ¹⁰	BRCAMut ⁵	Placebo	Rucaparib	115	14,7 vs n. e. ¹¹ 0,40		HRD negativ ⁶	Placebo	Rucaparib	216	9,1 vs 12,1 0,65	
Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																										
ATHENA-MONO [4]	FIGO III/IV alle	Placebo	Rucaparib	538	9,2 vs 20,2 ⁷ 0,52 ⁸ p < 0,0001	n. b. ⁹ vs 38,8 0,96 n. s. ¹⁰																										
	BRCAMut ⁵	Placebo	Rucaparib	115	14,7 vs n. e. ¹¹ 0,40																											
	HRD negativ ⁶	Placebo	Rucaparib	216	9,1 vs 12,1 0,65																											

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rucaparib wurde für die EU im November 2023 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Olaparib / Bevacizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Bevacizumab, Olaparib, Niraparib und Olaparib / Bevacizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rucaparib als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bevacizumab – Olaparib – Niraparib – Olaparib in Kombination mit Bevacizumab

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> – der Vortherapie – des Vorliegens einer BRCA 1/2-Mutation – des Vorliegens einer genomischen Instabilität
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ATHENA-MONO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 4:1 zugunsten des Rucaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Als Berichtsdatum wird der 1. August 2022 angegeben.</p>	<p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Rucaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diesbezüglich wurde vom IQWiG bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools übereinstimmend mit den Angaben im Dossier ebenfalls keine relevante Studie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pharmazeutische Unternehmer aus. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ATHENA-MONO werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei der Studie ATHENA-MONO handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, 4-armige Studie, in der in den relevanten</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienarmen Rucaparib mit Placebo verglichen wird.</p> <p>In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III – IV) high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- und / oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-/Taxan-basierten Erstlinienchemotherapie und einer zytoreduktiven Operation ein Ansprechen (vollständig oder partiell) zeigten, eingeschlossen. Die Patientinnen sollten mindestens 4 bis 8 Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben, von denen mindestens 4 Zyklen der Platin-Taxan-Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie gegeben wurden. Bei partiellen Ansprechen musste die Patientin mindestens 6 Zyklen durchlaufen haben.</p> <p>Die 538 eingeschlossenen Patientinnen wurden 4:1 in den Interventionsarm (Rucaparib N = 427) und in den Vergleichsarm (Placebo N = 111) randomisiert.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für bis zu 2 Jahre, bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung erfolgen. Die Behandlung konnte auch bei Krankheitsprogression bis zu maximal 2 Jahren fortgesetzt werden, wenn die Patientinnen nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das invasive progressionsfreie Überleben (invPFS) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier bestätigte sich ein deutliche Unterschied zugunsten von Rucaparib mit einem Unterschied im Median von 11,0 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,52.</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels FACT-O und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen wurde zur Erfassung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert. Im Allgemeinen sind die Progression oder das Rezidiv beim Ovarialkarzinom aufgrund des Tumorbefallmusters mit Aszites, Pleuraerguss und Peritonealkarzinose mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert. Erneute belastende Therapieoptionen wie Chemotherapie bzw. Operationen sind ebenfalls sehr belastend.	Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [4]</i></p>	Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit

TABLE 3. Most Common TEAEs ($\geq 10\%$ any grade, and corresponding grade ≥ 3) in the Safety Population

TEAE	Rucaparib (n = 425)		Placebo (n = 110)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
At least one TEAE, No. (%)	411 (96.7)	257 (60.5)	102 (92.7)	25 (22.7)
Nausea	239 (56.2)	8 (1.9)	33 (30.0)	0
Asthenia/fatigue	237 (55.8)	21 (4.9)	41 (37.3)	1 (0.9)
Anemia/decreased hemoglobin	198 (46.6)	122 (28.7)	10 (9.1)	0
Increased ALT/AST	181 (42.6)	45 (10.6)	9 (8.2)	1 (0.9)
Neutropenia/neutrophil count decreased	118 (27.8)	62 (14.6)	8 (7.3)	1 (0.9)
Abdominal pain	106 (24.9)	2 (0.5)	31 (28.2)	2 (1.8)
Diarrhea	102 (24.0)	6 (1.4)	23 (20.9)	1 (0.9)
Thrombocytopenia/platelet count decreased	101 (23.8)	30 (7.1)	1 (0.9)	0
Vomiting	100 (23.5)	6 (1.4)	13 (11.8)	0
Dysgeusia	90 (21.2)	1 (0.2)	6 (5.5)	0
Arthralgia	86 (20.2)	1 (0.2)	25 (22.7)	0
Headache	85 (20.0)	2 (0.5)	16 (14.5)	0
Constipation	82 (19.3)	0	17 (15.5)	0
Decreased appetite	76 (17.9)	2 (0.5)	16 (14.5)	0
Pruritus	69 (16.2)	1 (0.2)	11 (10.0)	0
Rash	61 (14.4)	1 (0.2)	8 (7.3)	0
Insomnia	59 (13.9)	1 (0.2)	8 (7.3)	0
Dizziness	57 (13.4)	0	9 (8.2)	0
Myalgia	53 (12.5)	1 (0.2)	10 (9.1)	0
Cough	52 (12.2)	0	11 (10.0)	0
Blood creatinine increased	47 (11.1)	1 (0.2)	6 (5.5)	0
Dyspnea	45 (10.6)	6 (1.4)	12 (10.9)	0
Pyrexia	43 (10.1)	0	6 (5.5)	0
Abdominal distension	42 (9.9)	0	14 (12.7)	0
Back pain	42 (9.9)	1 (0.2)	13 (11.8)	0
Edema peripheral	33 (7.8)	0	12 (10.9)	0

NOTE. MedDRA-preferred terms are combined for the following adverse events: anemia or decreased hemoglobin, asthenia or fatigue, increased ALT or AST, neutropenia or decreased neutrophil count, and thrombocytopenia or platelet count decreased.

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 60,5% im Rucaparib- versus 22,7% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (28,7%), Neutropenie (14,6%), Thrombozytopenie (7,1%)

fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie ein Anstieg der Transaminasen (10,6%). Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen ist temporär, entsprechend dem Profil aller PARPi.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,8% im Rucaparib- und bei 5,5% im Placebo-Arm.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund fehlender Daten zum Vergleich von Rucaparib mit der ZVT wird kein Zusatznutzen vorgeschlagen. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Rucaparib: 3</p>	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Rucaparib wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.</p>	<p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell); Erhaltungstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>PARP-Inhibitoren sind fester Bestandteil der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Zugelassen sind (in alphabetischer Reihenfolge): Niraparib, Olaparib / Bevacizumab und Olaparib. Auch für Veliparib und Rucparib liegen positive Daten vor, wobei diese Substanzen aber nicht für die Primärsituation zugelassen sind.</p> <p>In ATHENA-MONO führte Rucaparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,5. Diese Verlängerung führte auch zu einer Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung erneuter, zytostatischer Therapien. Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) ist hoch. Die Erhebung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie (End of treatment) bzw. Progress 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 [6]. Leider wurde</p>	<p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Zulassungsstudie ATHENA-MONO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in welcher Rucaparib mit Placebo verglichen wird. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Rucaparib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Erhebung der Lebensqualität der Patientinnen nicht bis in die Folgetherapien fortgesetzt.</p> <p>Die Daten zu Rucaparib bestätigen die bisherigen Resultate zur Erhaltungstherapie mit PARPi. Allerdings entspricht das nicht mehr dem Stand des Wissens und der wissenschaftlichen Diskussion. Aktuelle Fragen sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Welcher PARPi hat die höchste Wirksamkeit? - Ist eine Kombination mit Bevacizumab bei allen PARPi überlegen? - Welche biologische Parameter sind Therapie-steuernd: <ul style="list-style-type: none"> o BRCA1/2 Mutation? o Weitere Defekte der homologen Rekombination, konkret welche Genmutationen? <p>Diese Fragen werden in ATHENA-MONO nicht beantwortet.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rucaparib ist eine weitere Option für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom sowie Tubenkarzinom und primärem Peritonealkarzinom.	

Literaturverzeichnis

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, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf
3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023.
4. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC et al.: A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). J Clin Oncol 40:3952-3964, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.01003](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Rucaparib (D-1031)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. April 2024

von 11:45 Uhr bis 12:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **pharmaand Deutschland GmbH**:

Herr Schwarz

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Krüger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Menzler

Frau Kadow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Merens

Frau Krützfeldt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich darf Sie herzlich aus Hamburg zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Rucaparib begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken leider nicht anwesend. Er musste heute kurzfristig zu einem Termin ins Bundesgesundheitsministerium. Ich leite deshalb diese Anhörung. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses des G-BA.

Unsere Anhörung bezieht sich auf die Bewertung des IQWiG vom 8. März 2024 zum Wirkstoff Rucaparib. Rucaparib wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO-Stadium III und IV, high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie vollständig oder partiell in Remission sind.

Neben dem pharmazeutischen Unternehmen haben zur Dossierbewertung des IQWiG MSD Sharp & Dohme und AstraZeneca Stellungnahmen eingereicht. Wir haben eine gemeinsame Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie erhalten. Ferner liegt eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller vor.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer pharmaand Deutschland müssten anwesend sein Herr Schwarz, Herr Dr. Schwenke, Herr Professor Dr. Schönermark und Herr Krüger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für MSD Sharp & Dohme Herr Menzler und Frau Kadow, für AstraZeneca Frau Merens und Frau Krützfeldt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Herr Schwarz, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Schwarz (pharmaand): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, Rucaparib heute in der Erstlinienerhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms vorstellen zu können. Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, meine Kollegen, die uns bei pharmaand maßgeblich bei der Stellung des Nutzendossiers unterstützt haben, und auch mich kurz vorzustellen. Herr Dr. Carsten Schwenke ist unser Experte für Methodik und Statistik. Herr Professor Schönermark übernimmt zusammen mit Herrn Steven Krüger die Themenbereiche klinische Realität und Therapie. Ich selbst bin im Bereich Market Access und Pricing tätig.

Pharmaand ist ein österreichisches privates Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Wien und Tochtergesellschaften in Deutschland sowie in weiteren europäischen Ländern. Die Gründung erfolgte im Jahr 2018. Pharmaand hat es sich zur Aufgabe gemacht, die langfristige Verfügbarkeit und Qualität etablierter pharmazeutischer Originalprodukte weltweit für Patienten sicherzustellen, wobei der Schwerpunkt auf Nischen, Spezialitäten und Biotechnologieprodukten liegt, mit Ausrichtung auf Hämatologie und Onkologie. Dies umfasst ebenfalls teilweise eine Wirkstoffherstellung in Österreich.

Im Folgenden möchte ich gerne auf die Historie von Rucaparib eingehen: Der Wirkstoff Rucaparib ist ein oral verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der PARP-Inhibitoren. Dieser

wurde zum 1. Mai 2023 von pharmaand erworben. Aufgrund seines Wirkmechanismus stellt Rucaparib eine zielgerichtete Therapie zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dar. Die Zulassung der Indikationserweiterung für den Wirkstoff Rucaparib im vorliegenden Verfahren erfolgte am 15. November 2023 durch die Europäische Arzneimittelagentur. Hierbei geht es heute um die Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Remission sind, vollständig oder partiell.

Nun zum Ovarialkarzinom: Das Ovarialkarzinom ist eine schwerwiegende maligne Tumorerkrankung, die leider häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und immer noch mit einer schlechten Prognose einhergeht. Nach der operativen Behandlung stellen platinbasierte Chemotherapien diese bisher allgemeine Standardbehandlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Chemotherapien sind allerdings mit sehr starken Nebenwirkungen, großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden.

Bei der Erhaltungstherapie besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit, die zugleich eine bestmögliche patientenindividuell abgestimmte Auswahl erlauben. Eine Erhaltungstherapie kann zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen und hat als primäres Therapieziel besonders Bedeutung in der Ausweitung der Zeitspanne bis zu einer erneuten Tumorprogression. Durch die Verlängerung der Zeit ohne Tumorprogression ist es möglich, teils höchstbelastende Folgetherapien hinauszuzögern. Mit der Zulassungserweiterung steht Rucaparib nun auch für diese Patienten in der ersten Linie zur Verfügung.

Nun möchte ich auf Rucaparib und auf die zulassungsrelevante pivotale RCT ATHENA-MONO eingehen. Insgesamt umfasst die Zulassungsstudie ATHENA-MONO 538 Patientinnen, welche in einem Vier-zu-eins-Verhältnis in den Rucaparib- bzw. in einen Placeboarm randomisiert wurden. Die erste Patientin wurde im Oktober 2018 und die letzte im September 2020 in den jeweiligen Studienarm der ATHENA-MONO-Studie randomisiert. Zum geplanten und im CSR berichteten Datenschnitt vom 23. März 2022 lag das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben in der Rucaparib-Gruppe bei einem Median von 20,2 Monaten, während es in der Kontrollgruppe lediglich bei 9,2 Monaten lag. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib mit einer Hazard Ratio von 0,52 und einer mehr als Verdopplung des progressionsfreien Überlebens.

Rucaparib zeichnet sich insbesondere durch die folgenden Eigenschaften aus: Neben der signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ist auch das chemotherapiefreie Intervall gegenüber Placebo unabhängig vom HRD-Status, das heißt unabhängig des Vorliegens einer Defizienz der homologen Rekombination und des Mutationsstatus signifikant verlängert – auch hier um mehr als das Doppelte. Rucaparib hat folglich in der ITT-Population, die die Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes als Gesamtheit abbildet, und allen HRD-Subgruppen, einen klaren und gleichgerichteten Nutzen gezeigt.

Rucaparib weist zudem ein konsistentes Sicherheitsprofil zu früheren Studienergebnissen auf, das sich in der ATHENA-MONO-Studie auch in einer hohen medianen Dosisintensität von 88 Prozent äußerte. Notwendige Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen waren somit sehr überschaubar und zudem gut handhabbar. Die gute Handhabbarkeit wird weiter unterstützt, da Rucaparib der einzige PARP-Inhibitor ist, bei dem eine Dosisreduktion in drei Schritten möglich ist.

Für Rucaparib ist auch bei vulnerablen Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktions- oder Nierenfunktionsstörung keine Reduktion der Startdosis erforderlich. Für Rucaparib sind zudem keine wöchentlichen Blutbildkontrollen bei den Patientinnen

erforderlich. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Rucaparib und danach nur monatlich ein vollständiges Blutbild zu erstellen.

Im Folgenden möchte ich gerne auf die vom G-BA am 15. März 2024 veröffentlichte Nutzenbewertung eingehen. Pharmaand schätzt die Nutzenbewertung auf der Basis des am 13. Dezember 2023 vorgelegten Dossiers insgesamt als nachvollziehbar ein. Die im eingereichten Dossier dargelegten Daten der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib anhand der Studie ATHENA-MONO gegenüber dem Studienkomparator Placebo legen den Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich gegenüber einem beobachtenden Abwarten dar. Dies entsprach zum Zeitpunkt der Studieninitiierung dem damaligen Standard. Es entspricht jedoch nicht mehr dem aktuellen Behandlungsstandard, der konsistent mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen und insbesondere durch die Möglichkeit der enormen Ausweitung des progressionsfreien Intervalls die Durchführung einer aktiven Erhaltungstherapie vorsieht.

Daher erfolgt die Ergebnisdarstellung der ATHENA-MONO-Studie im bewerteten Nutzendossier rein supportiv. Aus diesem Grund wurde im eingereichten Dossier seitens pharmaand trotz der bedeutsamen Behandlungsvorteile einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib kein Zusatznutzen von Rucaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schwarz, für diese Worte. Sie sind deutlich auf die Ausführungen des IQWiG eingegangen. Ich bitte um Fragen und Stellungnahmen von denjenigen, die sich zu Wort melden möchten. Wer hat Fragen? – Herr Schmidt, GKV. Bitte schön.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Herr Zahn. Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben die Daten für Rucaparib gegenüber Placebo gesehen. Leider haben wir keinen Vergleich gegenüber der aktuellen zVT. Dennoch interessiert uns, wie der Stellenwert von Rucaparib neben den anderen Substanzen, die hier bereits zugelassen sind, in der Versorgungspraxis aktuell gesehen wird. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schmidt. Wer macht das von den beiden Klinikern? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann mit einer allgemeinen Einführung anfangen, aber den gynäkologischen Praxisteil würde Herr Grabowski ergänzen. Wir gehen von einer anderen Seite heran. Ich mache es jetzt etwas flapsig. Aus der Klasse der PARP-Inhibitoren entwickeln sich Kinder immer etwas unterschiedlich, auch abhängig davon, wie sehr sich die Eltern um sie kümmern. Wir freuen uns, dass sich die Adoptiveltern jetzt gut um Rucaparib kümmern. Insofern freuen wir uns immer, wenn es mehr Optionen gibt. Ganz seriös: Wir haben uns in den Leitlinien für den Oberbegriff „PARP-Inhibitoren“ für die Erhaltungstherapie entschieden. Das umfasst die Gruppe der zugelassenen Präparate, abhängig davon, wie der BRCA-Status ist, auch Kombinationen, zum Beispiel Olaparib plus Bevacizumab, die zugelassen sind.

Was im Moment – ich hoffe, dass ich keine Daten übersehen habe – die Situation charakterisiert, ist, dass alle PARP-Inhibitoren in den Zulassungsstudien einen hochsignifikanten Vorteil zugunsten des progressionsfreien Überlebens und auch einen Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit zeigen, aber der ist durchgehend nicht statistisch signifikant. Das heißt, wir haben hier die Situation, dass wir inzwischen drei PARP-Inhibitoren mit einem relativ ähnlichen Risikoprofil haben. Risikoprofil heißt hier, die Toxizität ist dominierend hämatologisch. Darauf muss geachtet werden. Es kann durchaus auch einmal eine kritische Anämie oder eine Thrombozytopenie sein. Es muss auf Infektionen bei Neutropenie geachtet werden. Aber zum jetzigen Zeitpunkt, beim Fehlen direkter Vergleiche, haben wir uns entschieden, die jeweils mit einer Oder-Funktion aufzuführen. – Jetzt muss Herr Grabowski sagen, was die Charité verordnet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Grabowski, bitte.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich kann mich Herrn Professor Wörmann nur anschließen. PARP-Inhibitoren sind eine etablierte Therapieoption. Wir haben diese drei Substanzen in der Rezidivsituation gehabt, zwei Substanzen in der Primärsituation. Rucaparib hatte vorübergehende Schwierigkeiten mit der Lieferbarkeit. Aber nach ... (akustisch unverständlich) die Effektivität jetzt bestätigt worden ist, ist es so, dass von der Verträglichkeit her diese Substanzen alle ähnlich sind. ... (akustisch unverständlich) Es ist aber sehr individuell, welche Patientin welche Substanz am besten verträgt. ... (akustisch unverständlich) gastrointestinale Problematiken, manchmal allergische Problematiken und manchmal ist der Wechsel bzw. die Möglichkeit, dass wir unterschiedliche Substanzen in der gleichen Gruppe haben, sehr praktisch und hilft uns, die Therapie zu ermöglichen. Falls ein Präparat nicht vertragen wird, kann man auf das andere Präparat umschwenken, vorausgesetzt die Indikation besteht und die Zulassung passt dementsprechend. In dem Sinne wäre die dritte Substanz auf jeden Fall hilfreich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Herr Schmidt ist damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Schmidt: Ja, im Grunde schon. Ich habe Herrn Grabowski nicht immer gut verstanden. Die Verbindung war sehr abgehakt, aber ich denke, ich habe das Wesentliche mitgenommen. Wenn ich Herrn Wörmann richtig verstanden habe, dann würde man im Anwendungsgebiet erst einmal nach dem Mutationsstatus schauen. Wir haben in der mündlichen Anhörung zu Olaparib gehört, dass man bei einer BRCA-Mutation in aller Regel das Olaparib geben würde. Ich gehe einmal davon aus, dass sich das Ganze auch auf die HRD-Positivität beziehen würde, dass Olaparib einen sehr hohen Stellenwert im Anwendungsgebiet hat. Ich gehe davon aus, dass der Wirkstoff Rucaparib eher für Patienten, die HRD-negativ sind, die erste Wahl wäre. Vielleicht könnten die Kliniker dazu noch etwas sagen. Das wäre nett. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Nein, soweit würde ich nicht gehen dürfen. Wir müssen trotzdem ein wenig zurückrudern. Im Studienkontrollarm sind gut 100 Patienten. Wenn Sie das in Subgruppen aufteilen, dann kommen Sie mit sehr breiten Konfidenzintervallen heraus. Es fällt uns schwer, das so zu trennen. Ich glaube, wir sehen es inzwischen deutlich differenzierter. Wir sehen bei der homologen Rekombinationsdefizienz, dass es wahrscheinlich bis zu zwölf unterschiedliche Gene gibt, die dort involviert sind. Das heißt, wir erwarten in absehbarer Zeit, dass wir eine bessere Übersicht davon bekommen, welche von denen wirklich relevant sind. Das haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Aber aufgrund der Daten jetzt zu sagen, das ist dafür besser als das andere geeignet, das fällt mir innerhalb der Zulassungen schwer. Ich glaube, dafür ist die Datenlage zu dünn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Wollen Sie das ergänzen, Herr Dr. Grabowski?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. Ich würde mich dem anschließen. Man kann nicht spezifizieren, dass eine Substanz in der Konstellation besser ist als die andere. Von daher kann ich nur bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Grabowski. Dann erteile ich Frau Müller von der KBV das Wort.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Zahn. Ich wollte die gleiche Frage stellen, die Herr Schmidt von der GKV gestellt hat, aber ich würde noch etwas nachhaken. Ich habe deutlich herausgehört, dass es in der Wirksamkeit keinen Unterschied gibt, dass Sie die eigentlich gleichwertig sehen, in der Toxizität kein relevanter Unterschied. Sie, Herr Dr. Grabowski, haben gesagt, es sei eine individuelle Entscheidung. Wir haben etwas zum BRCA-Mutationsstatus gehört, HRD-positiv versus -negativ, dass das eigentlich auch nicht die Rolle spielt. Jetzt ist meine Frage ganz provokativ: Sie haben hier drei PARP-Inhibitoren zur Auswahl. Sie haben auch Bevacizumab oder die Kombi Olaparib und Bevacizumab, aber zwischen den

drei PARP-Inhibitor-Monotherapien: Würfeln Sie da? Ich frage ganz salopp, oder gibt es vielleicht doch irgendetwas? Sie haben zum Teil einen Wechsel angesprochen, aber die Frage ist: Was bezweckt man mit dem Wechsel, wenn man die Wirksamkeit und die Toxizität ähnlich einschätzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. Wer beantwortet das? Herr Dr. Grabowski, bitte.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für die Frage. Es ist extrem schwer zu unterscheiden. Wir beschäftigen uns seit Jahren mit dem Thema PARP-Inhibitionen und tatsächlich ist eine Überlegenheit der einen oder anderen Substanz nicht ganz eindeutig. Das, was ich meinte, ist: Es gibt einzelne Fälle, bei denen die Substanz oder Beschichtung oder was auch immer von der Substanz ... (akustisch unverständlich) in den niedrigen Prozentsatzbereich ... (akustisch unverständlich)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Grabowski, man kann Sie sehr schlecht verstehen. Vielleicht schalten Sie Ihr Video aus. Möglicherweise ist der Ton dann besser.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ja, ich versuche, das Video auszuschalten. Ist es besser?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, es könnte sein.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für Ihre Frage. Ich weiß nicht, was Sie davon schon gehört haben. Tatsächlich fällt uns allen eine Unterscheidung zwischen den drei Substanzen schwer. Aber das, was ich mit meiner ersten Aussage meinte, ist, dass manchmal, wenn Substanzen aus unterschiedlichen Gründen nicht vertragen werden, ein Wechsel notwendig oder sehr hilfreich ist. Das bezieht sich auf alle Medikamente in oralen Formen, manchmal aufgrund allergischer Reaktionen oder Unverträglichkeit aufgrund der Beschichtung, nicht unbedingt der Substanz, aber der Verarbeitung der Tablette oder Kapsel. Dann ist ein Wechsel notwendig oder sehr hilfreich. Aber ein hundertprozentiges Schema, nach dem wir uns richten, welche Substanz wir wann und wie geben, hängt von der HRD und von anderen Dingen ab. Aber schlussendlich ist es unter den PARP-Inhibitoren sehr schwer zu unterscheiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): vielen Dank. Herr Grabowski, man hat sie jetzt sehr viel besser verstanden. Vielen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe eine kurze Ergänzung: Sie haben vielleicht mitbekommen, dass es inzwischen von einzelnen Kassen Selektivvertragsangebote für einzelne PARP-Inhibitoren gibt, unter anderem in Westfalen-Lippe. Da ist die Diskussion an uns herangetragen worden, ob wir dem so zustimmen können. Der Punkt ist der, den Herr Grabowski deutlich gemacht hat. Es gibt zum Beispiel gastrointestinale Toxizitäten. Patienten bekommen bei dem einen Präparat Durchfall, und andere bekommen allergische Reaktionen. Die Kollegen, denen die Verträge angeboten worden sind, tun sich im Moment schwer damit, zu sagen, ich nehme nur das eine und verzichte auf die anderen, unabhängig davon, dass alle verstehen, dass es ein Incentive sein sollte, dass die Preise etwas sinken und es damit für die Solidargemeinschaft einfacher wäre. Das ist die praktische Diskussion, die wir im Moment führen.

Da es keine direkten Vergleiche für die PARP-Inhibitoren gibt, fällt es uns schwer zu sagen, wir verzichten von vornherein auf alles, weil die Evidenz nicht da ist, dass alle wirklich in allen Gruppen komplett identisch wirksam sind. Wir können das alles nur indirekt machen. – Das nur kurz als Ergänzung, warum wir gerade in den letzten Tagen darüber relativ intensiv diskutiert haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. Frau Müller, ist das beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, das ist eine klare Antwort. Sie brauchen sie alle drei, auch wenn Sie nicht den Finger darauf legen können, was genau die Unterschiede sind. Aber Sie beobachten

teilweise unterschiedliche Verträglichkeiten. Das habe ich verstanden. Vielen Dank. Schön wäre ein direkter Vergleich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Davon müssen Sie uns nicht überzeugen.

Frau Dr. Müller: Eine wissenschaftsgetriebene Studie. Ein Investigator-Initiated-Trial, wenn Sie sich so intensiv damit beschäftigen. Ich sage es nur. – Ganz herzlichen Dank. Mehr Fragen habe ich nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, es gibt niemanden im Arzneimittelausschuss, der dem nicht folgen würde. Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe einen Kommentar zu meiner Frage. Ich bin etwas überrascht, weil ich in der mündlichen Anhörung zu Olaparib damals Frau Lüftner so verstanden hatte, dass das Olaparib leichter zu managen ist – das war, glaube ich, damals das Wording von ihr –, als zum Beispiel Niraparib. Da ist deutlich geworden, dass gerade in Bezug auf die Hämatotoxizität, die Herr Professor Wörmann angesprochen hat, möglicherweise Unterschiede bestehen. Insofern bin ich jetzt etwas überrascht, dass diese Vergleichbarkeit hier so stark gesehen wird. Das ist im Grunde schon aus der Stellungnahme der DGHO hervorgegangen. Hier ist ausgeführt worden, dass das Nebenwirkungsspektrum dem der Substanzklasse der PARP-Inhibitoren entspricht. Ich wollte kurz meine Verwunderung deutlich machen, das hätte ich etwas anders erwartet. Aber ich sehe, Herrn Wörmann habe ich provoziert. Er hat sich schon gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schmidt. Herr Professor Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein wichtiger Punkt auf klinischer Seite ist, dass es eine Vertrautheit mit einer Substanz gibt. Es ist hier auch schon eingeführt worden, auch für diese Präparation für Rucaparib, dass es ein Einschleichen gibt. Man fängt mit niedriger Dosierung an und kommt dann zur entsprechenden Dosierung. Insofern ist die Vertrautheit mit einer schon länger bekannten Substanz etwas, was die Kliniker auch nehmen. Das heißt nicht per se, dass das evidenzbasiert ist, auch wenn es in der Praxis sicher so gehandhabt wird. Sie können es am besten mit den BRAF-Inhibitoren nachvollziehen. Am Anfang haben alle Vemurafenib gegeben und dann gemerkt, dass einer von den Nachfolgenden etwas besser zu handhaben ist, sodass sich die Verteilung im Markt geändert hat. Das ist ein Phänomen, das wir bei allen sehen, auch dass der am ersten kommende am Anfang, weil länger Vertrautheit damit besteht, erst einmal einen Bonus hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Schmidt, wollen Sie dazu etwas sagen? – Nein, okay. Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich Herrn Schwarz die Gelegenheit zur Zusammenfassung. Herr Schwarz, Sie haben das Wort.

Herr Schwarz (pharmaand): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit einer abschließenden Stellungnahme der heutigen Diskussion. Wir haben über die Klasse der PARP-Inhibitoren gesprochen. Zusammenfassend würde ich gerne festhalten, dass trotz der breiten vorhandenen Behandlungsoptionen innerhalb der Erstlinien- und Erhaltungstherapie weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden, zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit besteht.

Mit Rucaparib steht den Patienten nun ein weiterer Wirkstoff mit konsistentem Sicherheitsprofil zur Verfügung, der es den Patientinnen ermöglicht, belastende Folgetherapien signifikant hinauszuzögern, ohne die Notwendigkeit einer Anpassung der Anfangsdosis bei vulnerablen Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leber- bzw. Nierenfunktionsstörung und unabhängig ihres HRD-Status. Die Wirksamkeit und der Nutzen von Rucaparib in der ITT-Population und in allen HRD-Subgruppen konnte anhand der ATHENA-MONO-Studie deutlich gezeigt werden. Insgesamt stellt der PARP-Inhibitor Rucaparib somit einen hochwirksamen, sicheren und zielgerichteten Wirkstoff dar, der die

Auswahlmöglichkeit der patientenindividuell am besten geeigneten und verträglichsten Erhaltungstherapie weiter ausbaut und damit die Therapiesituation innerhalb der schwerwiegenden Indikation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms für die betroffenen Patientinnen weiter verbessert, fortan auch im frühen Einsatz nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schwarz, für diese abschließende Stellungnahme. Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern herzlich für diese Anhörung. Dies wird alles in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen. Ich möchte mich besonders bei den Klinikern bedanken, bei Herrn Professor Wörmann und Herrn Dr. Grabowski. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und verabschiede mich. Die Sitzung ist geschlossen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:14 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**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: 2023-B-213 Rucaparib

Stand: Oktober 2023

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

Rucaparib

[zur Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie]

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“

- Arzneimittel für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv wurden nicht berücksichtigt.
- Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie wurden nicht berücksichtigt.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Olaparib: Beschlüsse vom 21.09.2023 und 20.04.2023
- Niraparib: Beschluss vom 20.05.2021

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:	
Rucaparib L01XK03 Rubraca	zu prüfendes Anwendungsgebiet: Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).
Zytostatika	
Carboplatin L01XA02 generisch	Ribocarbo-L ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - epitheliale Ovarialkarzinome - [...]
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms - [...]
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Melphalan L01AA03 generisch</p>	<p>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.</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 generisch</p>	<p>Ovarialkarzinom: In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder mit einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin. [...]</p>
<p>Treosulfan L01AB02 Ovastat</p>	<p>Ovostat 1000 (5000) mg ist allein oder in 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.</p>
<p>PARP-Inhibitoren</p>	
<p>Niraparib L01XK02 Zejula</p>	<p>Zejula wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritoneal-karzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. <p>[...]</p>
<p>Olaparib L01XK01 Lynparza</p>	<p>Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. <p>[...] Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität.

VEGF-Antikörper

Bevacizumab
L01FG01
generisch

Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet.

[...]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet. Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-213 (Rucaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	12
3.3 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	42
Referenzen	45

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
EOC	epithelial ovarian cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRP	homologous recombination proficiency
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
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PARP	poly(ADP-ribose) polymerase
PFS	Progression-free Survival
PR	partial response
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SevAEs	Severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein (vollständig oder partiell) Ansprechen zeigen

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 folgende am 14.06.2023. 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 2350 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 20 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tattersall A et al., 2022 [15].

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer

Fragestellung

To determine the benefits and risks of poly (ADP-ribose) polymerase) inhibitors (PARPi) for the treatment of epithelial ovarian cancer (EOC).

Methodik

Population:

- Women \geq 18 years old with histologically proven Epithelial ovarian cancer (EOC)
 - women with newly-diagnosed advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage 3 or 4) EOC with a complete or partial response to first-line treatment (**Erstlinien-Erhaltungstherapie**)
 - women with recurrent, platinum-sensitive EOC
- Exclusion: women with other concurrent malignancies

Intervention:

- PARPi oder PARPi together with conventional chemotherapy
 - für Erstlinien-Erhaltungstherapie:
 - Olaparib 300 mg twice daily (2 Studien)
 - Niraparib 300 mg (once a day for 28 days) in conjunction with i.v. bevacizumab and platinum–taxane chemotherapy (1 Studie)
 - Veliparib 150 – 400 mg twice a day in conjunction with chemotherapy and extended into the maintenance phase (1 Studie)

Komparator:

- Placebo
- Placebo + Bevacicumab
- Conventional chemotherapy alone

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- Progression-free Survival (PFS), Objective response rate (ORR)
- Quality of life (QoL)
- Rate of adverse events, Severe adverse events (SevAEs); all grades 3+ AEs according to a validated scale such as the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Severe events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecological Cancer Group Trial Register (to October 2020);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central 2020, Issue 10);
- MEDLINE (1990 up to October week 2, 2020);
- Embase (1990 up to week 42, 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Von 15 Studien sind 4 Studien (3070 participants) für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie relevant: PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA

Charakteristika der Studien:

Abbildung 1: Eingeschlossene Studien in Tattersall et al; PARPi bei Erstlinien-Erhaltungstherapie

ADDITIONAL TABLES
Table 1. Overview of included studies

Study ID	Intervention/s (name and n)	Control (name and n)	Sample size	Randomisation ratio	First-line treatment or re-lapsed disease	BRCA status	Somatic BRCA	Germline BRCA	HRD Status	Participants with measurable disease (RECIST)	Prior treatment	Platinum-related status
Newly-diagnosed EOC												
PAOLA-1	Ola-parib+Bevacizumab (537)	Placebo+Bevacizumab (269)	806	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	48%	27%	Platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab	PS / first-line treatment
PRIMA	Niraparib (487)	Placebo (246)	733	2:1	First-line	30% BRCA+	NR	NR	51%	NR	All the patients had received six to nine cycles of first-line platinum-based chemotherapy	PS / first-line treatment
SOLO 1	Olaparib (260)	Placebo (131)	391	2:1	First-line	All BRCA+ ~70% BRCA1+ ~30% BRCA2+	1%	99%	NR	NR	Platinum-based chemotherapy without bevacizumab	PS / first-line treatment
VELIA	Veli-parib+Chemotherapy followed by placebo (383) Veli-parib+Chemotherapy followed by veliparib (382)	Placebo+Chemotherapy followed by placebo (375)	1140	1:1:1	First-line	30% BRCA+	29%	71%	NR	NR	Participants who undergo primary cytoreductive surgery	PS / first-line treatment

Qualität der Studien:

Study	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
Study 19 (Ledermann 2012)	+	+	+	+	+	+	?
VELIA	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 3	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 2	+	+	+	+	+	+	?
SOLO 1	+	+	+	+	+	+	?
PRIMA	+	+	+	+	+	+	?
PAOLA-1	+	+	+	+	+	+	?
Oza 2015	+	+	+	+	+	+	?
NOVA	+	+	+	+	+	+	?
NCT02446600	+	+	+	+	+	+	?
Kumar 2015	+	+	+	+	+	+	?
ICEBERG 3 (Kaye 2012)	+	+	+	+	+	+	?
CLIO	+	+	+	+	+	+	?
AVANOVA2	+	+	+	+	+	+	?
ARIEL3	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse: Erstlinien-Erhaltungstherapie

PARPi mit Chemotherapie versus Chemotherapie alleine (PAOLA-1 und VELIA Studie):

Hinweis: In der Überschrift der Abbildung fehlt der Hinweis, dass es sich um Erhaltungstherapie (maintenance) handelt

Summary of findings 1. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone

Newly-diagnosed EOC: PARPi with chemotherapy compared with chemotherapy alone						
Patient or population: newly-diagnosed EOC Setting: specialist hospital Intervention: PARPi with chemotherapy 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 PARPi with chemotherapy				
Overall survival - not reported	-	-	-	-	-	
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: 26 months	Moderate 630 per 1000 ^a	685 per 1000 (529 to 797)	HR 0.82 (0.49 to 1.38) [survival without evidence of disease progression]	1564 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{b,c,d,e}	PARPi with chemotherapy probably results in little to no difference in progression-free survival.
Quality of life (QoL) assessed with: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire Scale from: 0 to 100	The mean quality of life was -2.89	1.56 higher (0.42 lower to 3.55 higher)	-	744 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{c,d}	PARPi with chemotherapy likely results in little to no difference in the quality of life.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	447 per 1000	505 per 1000 (478 to 536)	RR 1.13 (1.07 to 1.20)	1549 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High ^c	PARPi with chemotherapy likely increases any severe adverse event (grade 3 or higher) slightly.

*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; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard Ratio; PARPI: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; RCT: randomised controlled 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.

See interactive version of this table: https://gdt.gradepro.org/presentations/#/isof/isof_question_revman_web_426407798344781835.

^a The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (63%) was taken from the control arm of the VELIA study.

^b Downgraded by two levels for inconsistency (I2>90%)

^c Note: Indirectness one of the trials (PAOLA-1) included bevacizumab in its chemotherapy regimen.

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

^e Note: A single study contributed data for this outcome

PARPi versus Placebo (PRIMA und SOLO 1 Studie):

Summary of findings 2. Summary of findings table - Newly-diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Newly diagnosed EOC: PARPi monotherapy compared with placebo (maintenance therapy)

Patient or population: newly-diagnosed EOC
Setting: specialist hospital
Intervention: PARPi monotherapy (maintenance)
Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with PARPi monotherapy (maintenance)				
Overall survival (OS) assessed with: number alive follow-up: range 14 months to 41 months	Moderate 620 per 1000 ^a	679 per 1000 (583 to 754)	HR 0.81 (0.59 to 1.13) [survival]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^{b,c}	PARPi monotherapy likely results in little to no difference in overall survival, although this is based on immature data and more mature data may alter this result.
Progression-free survival (PFS) assessed with: alive without evidence of disease progression follow-up: range 14 months to 41 months	Low 240 per 1000 ^d	549 per 1000 (269 to 763)	HR 0.42 (0.19 to 0.92) [survival without evidence of disease progression]	1124 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{e,f}	PARPi monotherapy may increase progression-free survival.
Quality of Life (QoL) assessed with: The Trial Outcome Index (TOI) score on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer questionnaire	The mean quality of Life was 3.30	MD 3 lower (4.48 lower to 1.52 lower) ^g	-	362 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^{h,i,j}	PARPi monotherapy probably results in a slight reduction in Quality of Life, although this may not be clinically meaningful.
Any severe adverse event (grade 3 or higher) (G3+ SevAE) assessed with: NCI-CTCAE	187 per 1000	537 per 1000 (309 to 934)	RR 2.87 (1.65 to 4.99)	1118 (2 RCTs)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{i,k}	PARPi monotherapy may increase/have little to no effect on any severe adverse event (grade 3 or higher) but the evidence is very uncertain.

*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; EOC: epithelial ovarian cancer; HR: hazard ratio; MD: mean difference; PARPI: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors; RCT: randomised controlled 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.

- ^a The control risk of being alive at 36 months (62%) was taken from the control arm of the ICON7 study.
- ^b Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate crossing a line of no effect)
- ^c Note: Analysis based on immature data
- ^d The control risk of being alive without evidence of disease progression at 12 months (24%) was taken from the control arm of the PRIMA study.
- ^e Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity $I^2 > 90\%$), which was probably caused by the population recruited in both studies (SOLO1 included only women with BRCA mutation)
- ^f Note: The evidence was not downgraded for imprecision despite wide confidence intervals around the effect estimate as the pooled effect still indicates the benefit of PARPi use over placebo.
- ^g adjusted mean change from baseline to 2 years
- ^h Note: data limited to a population of patients with BRCA mutation
- ⁱ Downgraded by one level due to imprecision (wide confidence interval around the effect estimate)
- ^j Note: A single study contributed data for this outcome
- ^k Downgraded by two levels due to inconsistency (indicator of statistical heterogeneity $I^2 > 80\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

PARPi maintenance treatment after chemotherapy may improve PFS in women with newly-diagnosed and recurrent platinum-sensitive EOC; there may be little to no effect on OS, although OS data are immature. Overall, this is likely at the expense of an increase in SevAE. It is disappointing that data on quality of life outcomes are relatively sparse.

Kommentare zum Review

- Alle Studien pU-gesponsert
- Sehr hohe Heterogenität in vielen der Meta-Analysen ($I^2 > 75\%$) führt zu einer Einschränkung der Ergebnissicherheit (certainty of evidence) bei vielen Endpunkten
- Keine direkten Vergleiche der einzelnen PARPis

Gaitskell K et al., 2023 [3].

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

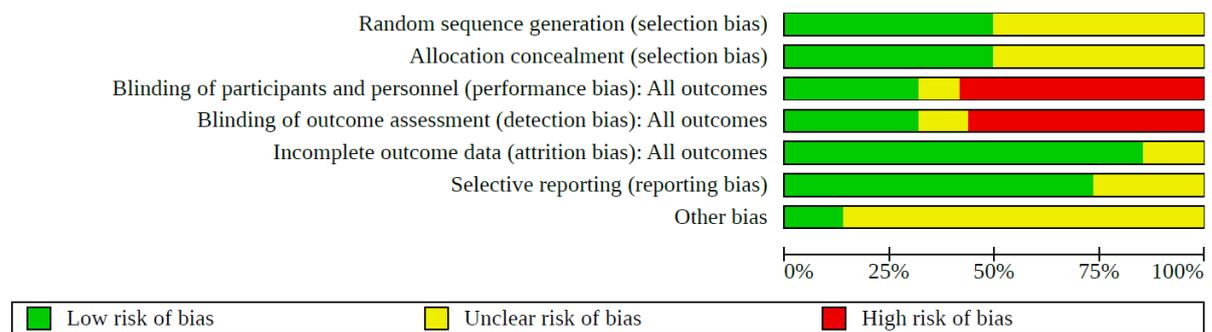
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 50 RCTs (N=14.836), davon 13 first-line, davon 6 RCTs (N=3.672) mit Bevacizumab (ANTHALYA; GEICO-1205; GOG-0218; GOG-0241; ICON7; Zhao 2015). Andere Auswertungen nicht berücksichtigt, da Wirkstoffe nicht für Indikation zugelassen.

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

- 1. Chemotherapy with bevacizumab compared to chemotherapy alone (placebo for all in the maintenance phase), 1 RCT, N=1.873
 - OS: kein signifikanter Unterschied
 - PFS: kein signifikanter Unterschied
 - QoL: kein signifikanter Unterschied
 - Toxizität: höheres Risiko für Hypertonie in Bevacizumab-Gruppe (RR 2.33, 95% CI 1.55;3.26) und Neutropenie (RR 1.16, 95% CI 1.06;1.26)
- 2. Chemotherapy with bevacizumab followed by maintenance bevacizumab compared to chemotherapy alone in newly-diagnosed EOC, 2 RCTs, N=2.776
 - OS: kein signifikanter Unterschied in Gesamtgruppe
 - Subgruppenauswertung (retrospektiv) für Gruppe mit hohem Risiko: HR 0.86, 95% CI 0.76;0.98, p=0,007; N=1.316
 - PFS: kein signifikanter Unterschied
 - QoL: MD -6.40, 95% CI -8.86 to -3.94; 1 RCT, N=890 zu Ungunsten Bevacizumab-Gruppe nach 54 Wochen

- Toxizität: höheres Risiko für Hypertonie in Bevacizumab-Gruppe (RR 4.27, 95% CI 3.25;5.60), venöse thromboembolische Ereignisse (RR 1.39, 95% CI 1.02;1.89;), arterielle thromboembolische Ereignisse (RR 1.93, 95% CI 1.05;3.57), 2 RCTs, N=2.707 und gastrointestinale Perforation (RR 3.71, 95% CI 1.04;13.23) 1 RCT, N=1.498

Summary of findings 1. Chemotherapy with bevacizumab followed by maintenance bevacizumab compared to chemotherapy alone in newly-diagnosed EOC

Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (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 and as maintenance				
Overall survival (OS) Assessed with: survival rate Follow-up: range 48.9 to 102.9 months	Average ^a 590 per 1000	599 per 1000 (569 to 629)	HR 0.97 (0.88 to 1.07) (alive)	2776 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b,c}	Chemotherapy with bevacizumab likely results in little to no difference in overall survival.
Progression-free survival (PFS) Assessed with: progression-free rate according to RECIST criteria Follow-up: range 17.4 to 48.9 months	Average ^d 550 per 1000	612 per 1000 (534 to 682)	HR 0.82 (0.64 to 1.05) (progression-free)	2746 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{b,c,e}	The evidence is very uncertain about the effect of chemotherapy with bevacizumab on progression-free survival.
Quality of life (QoL) Assessed with: EORTC core QoL questionnaire (QLQ-C30) Scale from: 0 to 100 Follow-up: 54 weeks	The mean global quality of life score was 76.1	MD 6.4 score lower (8.86 lower to 3.94 lower)	-	890 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	Chemotherapy with bevacizumab results in a slight reduction in global quality of life.
Any adverse event grade ≥ 3 Assessed with: CTCAE version 3.0-5.0 where reported	566 per 1000	657 per 1000 (606 to 713)	RR 1.16 (1.07 to 1.26)	1485 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	Chemotherapy with bevacizumab likely increases any adverse event (grade ≥ 3) slightly.
Hypertension (grade ≥ 2) Assessed with: CTCAE version 3.0-5.0 where reported	44 per 1000	224 per 1000 (86 to 587)	RR 4.27 (3.25 to 5.60)	2707 (2 RCTs)	⊕○○○ Low ^f	Chemotherapy with bevacizumab may result in a large increase in hypertension (grade ≥ 2).
Bowel fistula / perforation (grade ≥ 3)	-	-	-	-	-	Outcome not reported

^aThe 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; QoL: quality of life; 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.

^aThe control risk is an average number of participants reported alive at 36 months in ICON7 2015, GOG-0218 2019 and AGO-OVAR 12 2020 trials (chemotherapy alone arms)

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

^cEvidence of non-proportionality of hazards

^dThe control risk is an average number of participants reported progression-free at 12 months in ICON7 2015, GOG-0218 2019, AGO-OVAR 12 2020, and TRINOVA-3 2019 trials (chemotherapy alone arms)

^eDowngraded by two levels due to inconsistency (an indicator of statistical heterogeneity, I² > 80%)

^fDowngraded by two levels due to inconsistency (an indicator of statistical heterogeneity, I² = 90%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on available evidence, bevacizumab given with chemotherapy and then continued as a maintenance treatment results in little to no difference in OS and a slight reduction in QoL compared to chemotherapy alone. The combination likely results in little to no difference in any adverse events (grade J 3). The evidence on the effect on PFS and hypertension (grade J 2) is very uncertain.

3.2 Systematische Reviews

Jiang X et al.,2020 [7].

Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer

Fragestellung

PARP inhibitors are a novel targeted anti-cancer drug and a large number of clinical studies on PARP inhibitors have been accomplished. This updated meta-analysis was conducted to evaluate the efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced-stage epithelial ovarian cancer.

Methodik

Population:

- Women aged 18 years or older with histologically or cytologically diagnosed epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer

Intervention:

- PARP inhibitors or PARP inhibitors plus chemotherapy

Komparator:

- Placebo or chemotherapy or chemotherapy plus placebo

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR and occurrence of AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, and Scopus up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 Studien; 3 dieser Studien sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant (siehe Markierung unter Charakteristika der Population)

Charakteristika der Population:

References, study	Design	No. of Pts (Int/Con)	Intervention arm	Control arm	Timing of treatment	Respond to platinum-based therapy	No. of BRCAm Pts (%)	No. of HRD Pts (%)	No. of BRCAw Pts (%)	Median PFS, months (Int/Con)	PFS HR (95% CI)
Coleman et al. (23), ARIEL 3	Phase III, double-blind	564 (375/189)	Rucaparib 600 mg twice daily	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	196 (34.8)	354 (62.8)	368 (65.2)	10.8/5.4	0.36 (0.30-0.45)
Coleman et al. (24), VELIA	Phase III, double-blind	1,140 (382/383/375) ^a	Veliparib 150 mg twice daily plus PC followed by veliparib 300/400 mg twice daily maintenance (the veliparib-throughout group) ^b ; Veliparib 150 mg twice daily plus PC followed by placebo maintenance (the veliparib-combination-only group)	Placebo plus PC followed by placebo maintenance	First-line maintenance treatment (the veliparib-throughout group); Primary treatment (the veliparib-combination-only group)	NA	298 (26.1)	627 (55.0)	742 (65.1)	22.5/17.3 (the veliparib-throughout group); 15.2/17.3 (the veliparib-combination-only group)	0.88 (0.56-0.83) (the veliparib-throughout group); 1.07 (0.90-1.20) (the veliparib-combination-only group)
González-Martín et al. (25), PRIMA	Phase III, double-blind	733 (497/246)	Niraparib 300 mg once daily ^c	Placebo	First-line maintenance treatment	NA	223 (30.4)	373 (50.9)	399 (64.4)	13.8/8.2	0.62 (0.50-0.76)
Kaye et al. (26), ICEBERG 3	Phase II, open-label	97 (64/33)	Olaparib 200 or 400 mg twice per day	PLD	Recurrent treatment	Sensitive and resistant	97 (100)	97 (100)	0 (0)	6.5/7.1 (200mg) 8.5/7.1 (400mg)	0.88 (0.51-1.56)
Kummar et al. (27)	Phase II, open-label	75 (37/38)	Veliparib 60 mg once daily plus oral cyclophosphamide	Oral cyclophosphamide	Recurrent treatment	Sensitive and resistant	31 (41.3)	NA	1 (1.3)	NA ^d	NA ^d
Ledermann et al. (14, 21, 22), Study 19	Phase II, double-blind	265 (136/129)	Olaparib 400 mg twice a day (capsules)	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	136 (51.3)	NA	118 (44.5) ^e	8.4/4.8	0.35 (0.25-0.49)
Mirza et al. (18), NOVA	Phase III, double-blind	553 (372/181)	Niraparib 300 mg once daily	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	250 (45.2)	365 (66.0)	249 (45.0)	NA	0.38 (0.30-0.49) ^f
Moore et al. (28), SOLO1	Phase III, double-blind	391 (260/131)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Placebo	First-line maintenance treatment	NA	391 (100)	391 (100)	0 (0)	NA	0.30 (0.23-0.41)
Oza et al. (29)	Phase II, open-label	162 (81/81)	Olaparib 200 mg twice daily plus PC followed by olaparib 400 mg twice daily maintenance (capsules)	PC alone without further treatment	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	41 (25.3)	NA	66 (40.7)	12.2/9.6	0.51 (0.34-0.77)
Penson et al. (30), SOLO3	Phase III, open-label	266 (178/88)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Physician's choice single-agent chemotherapy ^g	Recurrent treatment	Sensitive	266 (100)	266 (100)	0 (0)	13.4/9.2	0.62 (0.43-0.91)
Pujade-Lauraine et al. (15), SOLO2	Phase III, double-blind	295 (196/99)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets)	Placebo	Second-line or later maintenance treatment	Sensitive	295 (100)	295 (100)	0 (0)	19.1/5.5	0.30 (0.22-0.41)
Ray-Coquard et al. (31), PAOLA1	Phase III, double-blind	806 (537/269)	Olaparib 300 mg twice daily (tablets) plus bevacizumab	Bevacizumab	First-line maintenance treatment ^h	NA	241 (29.9)	387 (48.0)	565 (70.1)	22.1/16.6	0.59 (0.49-0.72)

No., number; Pts, patients; Int, intervention arm; Con, control arm; BRCAm, BRCA mutated; HRD, homologous-recombination deficiency; BRCAw, BRCA wild-type; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not available; PC, paclitaxel and carboplatin; PLD, pegylated liposomal doxorubicin.

^aA total of 382 patients was included in the veliparib-throughout group, 383 in the veliparib-combination-only group and 375 in the control group.

^bAfter completing chemotherapy, patients received veliparib at a dose of 300 mg twice daily for 2 weeks (transition period) and then veliparib at a dose of 400 mg if the dose in the transition period was not without associated side effects.

^cPatients received niraparib 200 mg once daily with a baseline body weight of <77 kg, a platelet count of <150,000 per cubic millimeter, or both.

^dThe primary endpoint of this trial was Overall Response Rate (ORR) and the data of PFS was not available.

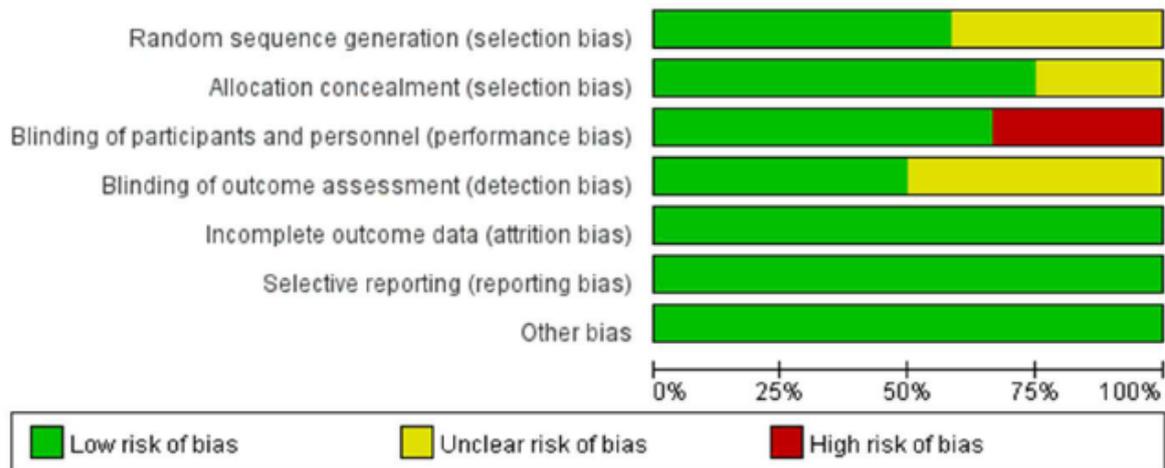
^eWild-type BRCA included patients with no known BRCA mutation and those with a BRCA mutation of unknown significance.

^fThe HR of the whole population from NOVA which was not shown directly was calculated from the subgroups using the generic inverse of variance method.

^gPhysician's choice single agent chemotherapy contained paclitaxel, topotecan, pegylated liposomal doxorubicin, or gemcitabine.

^hBefore the first-line maintenance treatment, patients were required to have had a clinical complete or partial response to primary treatment with platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab.

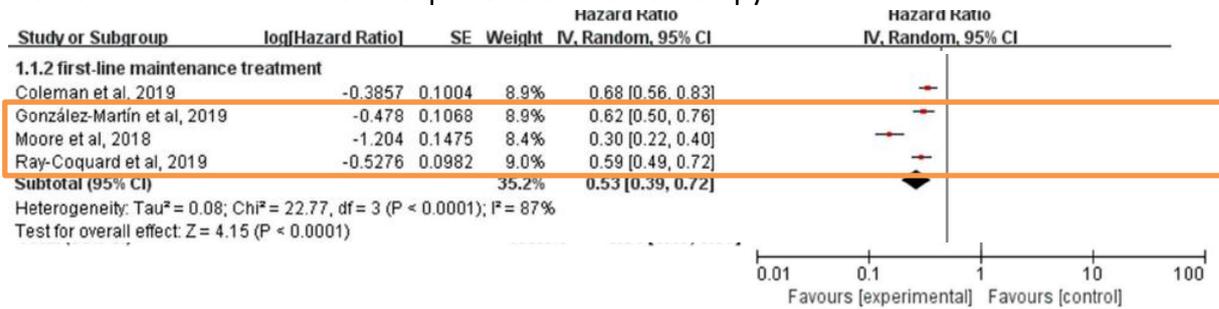
Qualität der Studien:



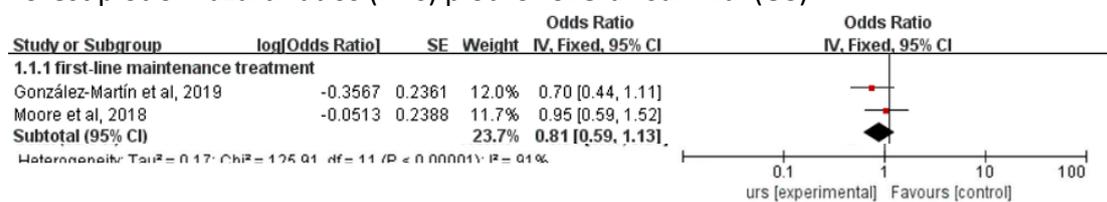
- Es liegen keine separaten Angaben zur Qualitätsbewertung der drei relevanten Primärstudien vor.

Studienergebnisse:

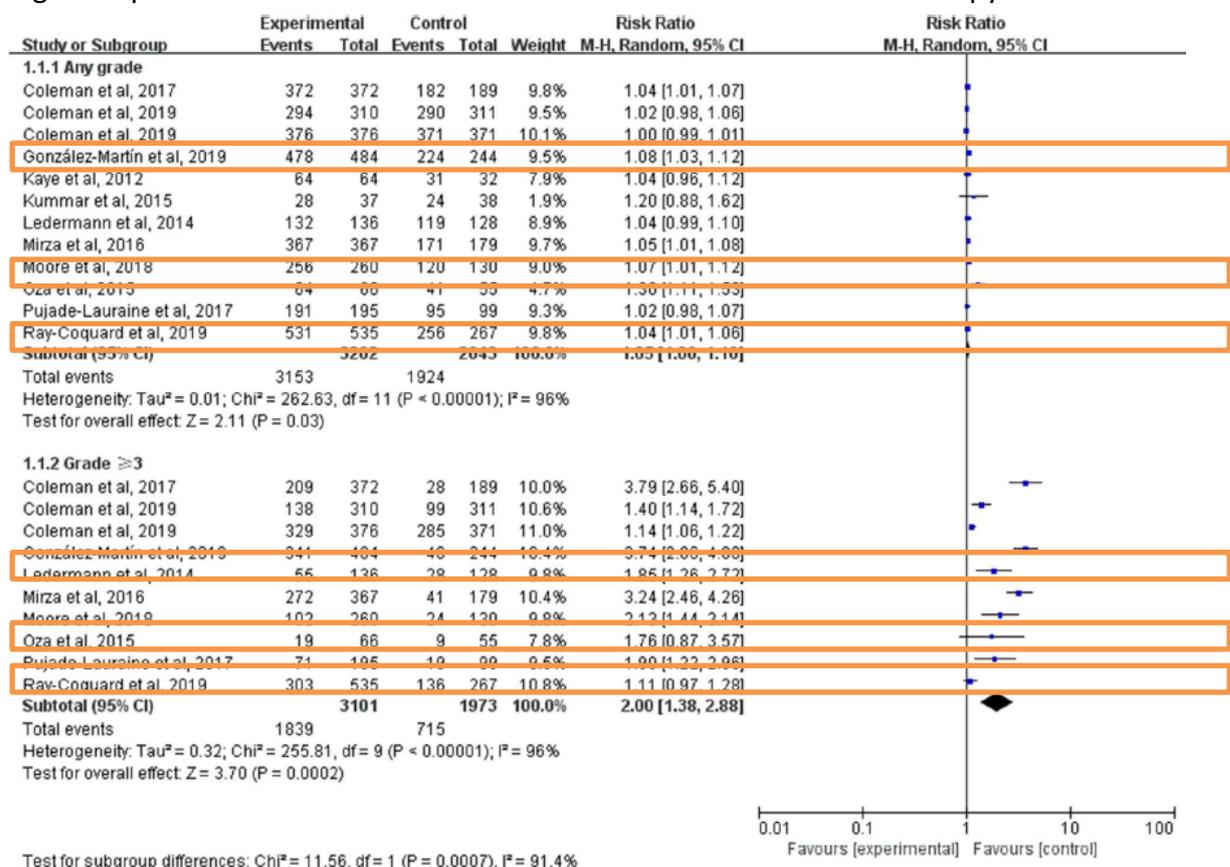
Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing progression-free survival (PFS) of patients treated with PARP inhibitors vs. placebo or chemotherapy



Forest plot of hazard ratios (HRs) plot for overall survival (OS)



Forest plot of risk ratios (RRs) comparing adverse events (AEs) of any grade or grade 3 or higher in patients treated with PARP inhibitors vs. Placebo or chemotherapy



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results confirmed that PARP inhibitor are an effective and well-tolerated therapy for patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. PARP inhibitors showed encouraging survival benefits in terms of PFS and ORR. It could statistically significantly improve PFS regardless of BRCA genes mutations, homologous-recombination status, and treatment lines. However, no difference of OS between the PARP inhibitors group and the control group was observed and further studies should be performed. PARP inhibitors were associated with a statistically significant higher risk of hematologic events and regular examination was recommended. However, different PARP inhibitors may have different toxicities profile.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs mit vergleichbarer Fragestellung und vergleichbaren Ergebnissen vor:

- Hirte H et al., 2021 [5]: There are four biologic agents that show benefit as maintenance therapy without obvious decrease in QoL and include olaparib, niraparib, veliparib and bevacizumab in stage III or IV targeted patients.

Table 2

Options for maintenance therapy agents in patients with newly diagnosed stage III or IV EOC^a.

Medication agent	Usage and maintenance time	Patient population		
		With pathogenic BRCA variant	With HRD	Without HRD
Olaparib ^b (PARP inhibitor)	300 mg by mouth twice a day for up to 2 years or until progression	Yes	Unclear	Unclear
Niraparib ^b (PARP inhibitor)	200–300 mg by mouth once a day for 3 years	Yes	Yes	Yes
Veliparib ^{b,c} (PARP inhibitor)	150 mg by mouth twice a day for 6 cycles at adjuvant therapy, and then 400 mg twice a day up to 12 cycles	Yes	Yes	Unclear
Bevacizumab ^c (Anti-VEGF monoclonal antibody)	7.5 mg/kg, IV 3-weekly for 6 cycles at adjuvant therapy and then up to 12 cycles or until progression	Yes for high-risk ^d	Yes for high-risk ^d	Yes for high-risk ^d

- Cheng H et al., 2021 [2]: The results of the meta-analysis indicated that compared with placebo, PARP inhibitor maintenance therapy is associated with an increase in PFS. PARP inhibitors have a positive effect on both the BRCA mutation positive population and non-BRCA mutation population. However, compared with the non-BRCA, PARP inhibitors have a greater effect than placebo in the BRCA mutation population.
- Lin Q et al., 2021 [10]: Our results indicate the possibility of using PARPis as firstline maintenance therapy to prevent recurrence in advanced ovarian epithelial cancer
- Batalini et al. 2023 [1]: Our results confirm that both patients with BRCAm or either of the commercially available HRD biomarker derive a clinically meaningful benefit from PARPi, and the benefit in patients that are HRP is much less pronounced overall and was not statistically significant for patients in the first-line setting.
- Shao et al. 2021 [14]: As first-line maintenance therapy, PARPis greatly benefit PFS of patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

- Yang Y et al., 2023 [18]: Our analysis showed that olaparib substantially prolonged PFS in patients with advanced OC; however, no statistically significant differences were detected in OS and ORR.
- Ruscito et al., 2020 [13]: Results of this meta-analysis highlight that PARPi agents account for a significant improvement in terms of PFS in both recurrent and primary ovarian cancer setting, either being added as single agent maintenance therapy or in combination with chemotherapy or with other target therapies.
- Ying et al., 2022 [19]: PARPi as first-line maintenance therapy significantly improves the PFS in AOC patients who have undergone platinum-based chemotherapy, especially in BRCAmut population and HRD positive population. The OS benefit is not conspicuous, but more mature data may provide support.
- Peters et al. 2023 [12]: Patients with macroscopic residual disease benefit from PARPi at the same extent as cases with complete gross resection. However, patients with complete gross resection who were treated with PARPi show the most favourable PFS rates.
- Purwar et al. 2023 [13]: The results of this meta-analysis suggest that PARP inhibitors have a role in epithelial cancers of ovary, both in the platinum-sensitive and platinum-resistant ovarian cancers in the first line as well in the recurrence. The results further suggest that in the future, PARP inhibitors can be used in epithelial ovarian cancer without HR and BRCA testing as they provide meaningful clinical benefits in terms of improved PFS in all the subgroups.

Gulia S et al., 2022 [4].

Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor [PARPi] in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis

Fragestellung

- to synthesize the evidence for efficacy and toxicity of maintenance PARPi in first-line treatment of ovarian cancer patients, including molecular defined subgroups of interest

Methodik

Population:

- Inclusion criteria: patients with stage III or IV epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer
- Exclusion criteria: patients with recurrent disease

Intervention:

- PARPi

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS)
- Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, abstracts and virtual meeting presentations
- January 2012 – September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 Studien (2687 participants) (PAOLA-1; PRIMA; SOLO 1; VELIA)

Zu den Studiencharakteristika s. auch die Zusammenfassung der Studien aus **Tattersall et al 2022[15]**

Charakteristika der Population:

Table S3: Baseline clinical characteristics of whole meta-analyzed population from four trials

Characteristics	Experimental arm (PARPi) N (%)	Control arm (placebo) N (%)	Total population N (%)
	1666	1021	2687
Age			
<65	1082 (65%)	674 (66%)	1756 (65%)
>65	584 (35%)	347 (34%)	931 (35%)
ECOG score			
0	1139 (69%)	694 (68%)	1833 (68%)
1	516 (31%)	318 (32%)	834 (32%)
Stage			
III	1211 (73%)	742 (73%)	1953 (73%)
IV	455 (27%)	279 (27%)	734 (27%)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy			
Yes	794 (48%)	458 (45%)	1252 (47%)
No	858 (52%)	563 (55%)	1421 (53%)
Response after first-line therapy			
CR	915 (55%)	639 (63%)	1554 (58%)
PR	526 (32%)	360 (35%)	886 (33%)
Deleterious BRCA mutation			
gBRCA mutated	440 (26%)	194 (19%)	634 (23%)
tBRCA mutated	185 (11%)	109 (10%)	294 (11%)
g/tBRCA mutated	152 (9%)	71 (7%)	223 (8%)
HRD status			
HRD positive including BRCA mutated	621 (37%)	410 (40%)	1031 (39%)
HRD positive excluding BRCA mutated	192 (12%)	110 (11%)	302 (11%)
HRD negative	486 (29%)	289 (28%)	775 (29%)
HRD unknown	161 (9%)	92 (9%)	253 (9%)

Abbreviations: N, number of patients; PARPi, PARP inhibitor; HRD, homologous recombination deficiency.

*gBRCA, germline BRCA mutated; tBRCA, tumor BRCA mutated; g/tBRCA, germline and/or tumor BRCA mutated

Qualität der Studien:

SOLO-1	PRIMA	Paola-1	Velia		
				Coleman RL	
				Conquard IR	
				Martin AS	
				Moore K	
+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	+	Other bias

- Qualitätsbewertung für den Endpunkt PFS:

Table S4: Quality of Evidence

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Progression Free Survival	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
PFS comparison												
3	RCTs	none	none	none	none	none	703/1406 (50%)	586/890 (65.8%)	HR: 0.63 (0.56 to 0.71)	167 fewer per 1000 (from 125 fewer to 206 fewer)	High	Important
							3	63.2%		165 fewer per 1000 (from 124 fewer to 203 fewer)		

Studienergebnisse:

- Überwiegend konkordante Ergebnisse zwischen IPD und trial-level Meta-Analyse

IPD-Analyse

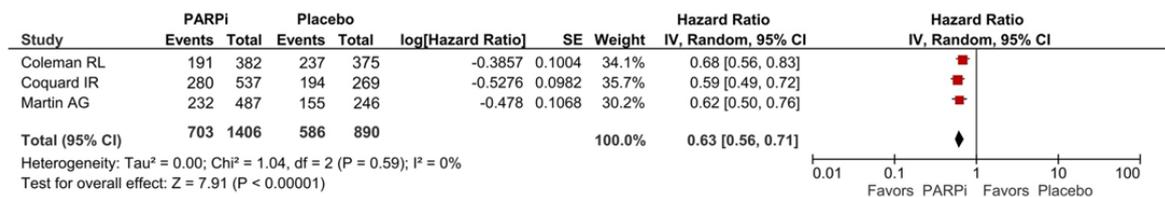
- **Median PFS**
 - performed in data extracted from four studies (PRIMA, PAOLA-1, VELIA, and SOLO-1) with 1505 patients and 732 events in the PARPi group and 929 patients and 624 events in the placebo group.
 - **Patients with germline and/or tumor BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups, **[45.7 (95% CI 40.0-63.8) months versus 17.7 (95% CI 14.4-19.4) months; HR 0.38, 95% CI 0.32-0.46; P < 0.001; I² = 0%]**
 - **HRD-positive status including BRCA mutation:**

- The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups [**34.7 (95% CI 29.7-37.9) months versus 17.9 (95% CI 16.7-19.7) months**; HR 0.45, 95% CI 0.38-0.54; P < 0.001; $I^2 = 72\%$];
- **HRD-positive status excluding BRCA mutation:**
 - The median PFS was significantly longer in PARPi versus placebo groups [**22.3 (95% CI 19.4-not-estimable) months versus 13.1 (95% CI 10.3-16.8) months**; HR 0.47, 95% CI 0.34-0.65; P = 0.001; $I^2 = 0\%$];
- **HRD-negative status:**
 - Median PFS was not significantly different in PARPi versus placebo groups [**15.0 (95% CI 12.4-16.0) months versus 11.3 (95% CI 10.3-14.0) months**; HR 0.90, 95% CI 0.76-1.05; P = 0.75; $I^2 = 0\%$];

Trial-level Meta-Analyse

• PFS in der Gesamtpopulation

Figure S3: Progression-free survival comparing PARP-inhibitor versus placebo using published estimates from 3 RCT (excluding the trial by Moore, et al)



Anmerkung: Diese Meta-Analyse exkludiert die SOLO1 Studie: [...] *the Solo1 study included only patients with germline BRCA1 or BRCA2 mutation, therefore data from this study was not combined with whole study populations of the other three studies, which included patients with and without BRCA mutations.*

• PFS in Subgruppen

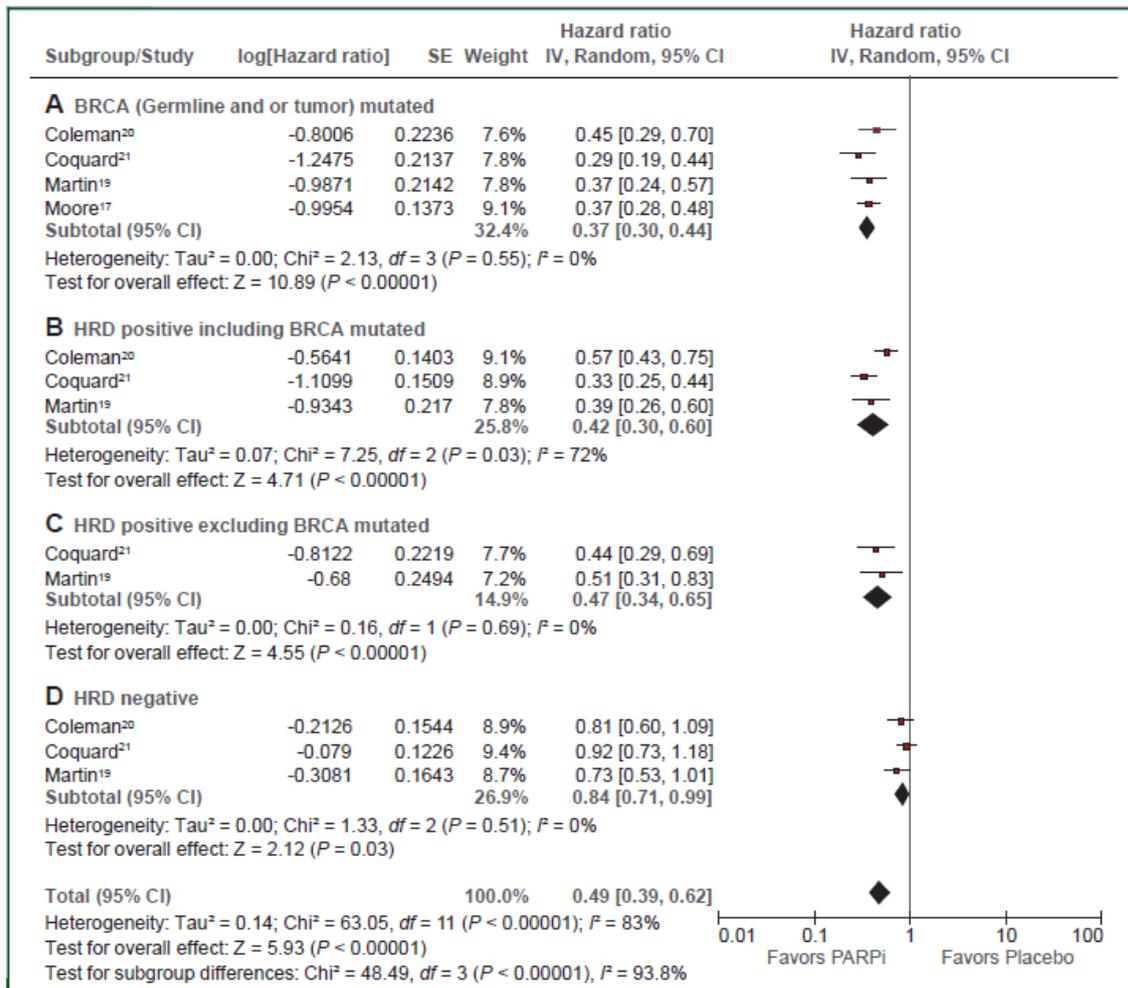


Figure 3. Progression-free survival comparing PARPi versus placebo in subgroups: forest plots of individual patient data from four RCTs. (A) Germline and/or tumor BRCA mutated. (B) HRD positive including BRCA mutated. (C) HRD positive excluding BRCA mutated. (D) HRD negative. CI, confidence interval; HRD, homologous recombination deficiency; M-H, Mantel-Haenszel; PARPi, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; RCT, randomized controlled trial.

Anmerkungen:

Patients with unknown HRD status were also excluded from the subgroup analysis as shown below.

Trial	No of patients excluded from the subgroup analysis with HRD unknown status	
	PARPi arm	Placebo arm
POALA-1	90	52
PRIMA	71	40

Of note, significant heterogeneity (I² ¼ 71%, P ¼ 0.03) was seen in the HRD-positive subgroup that included BRCA mutation. This could be due to different cut-off scores for HRD in the included trials (42 was the cut-off in PRIMA and PAOLA-1, and 33 in VELIA). There was no significant heterogeneity in the HRD-positive subgroup after excluding BRCA mutation because this analysis did not include the VELIA study.

• Toxicities

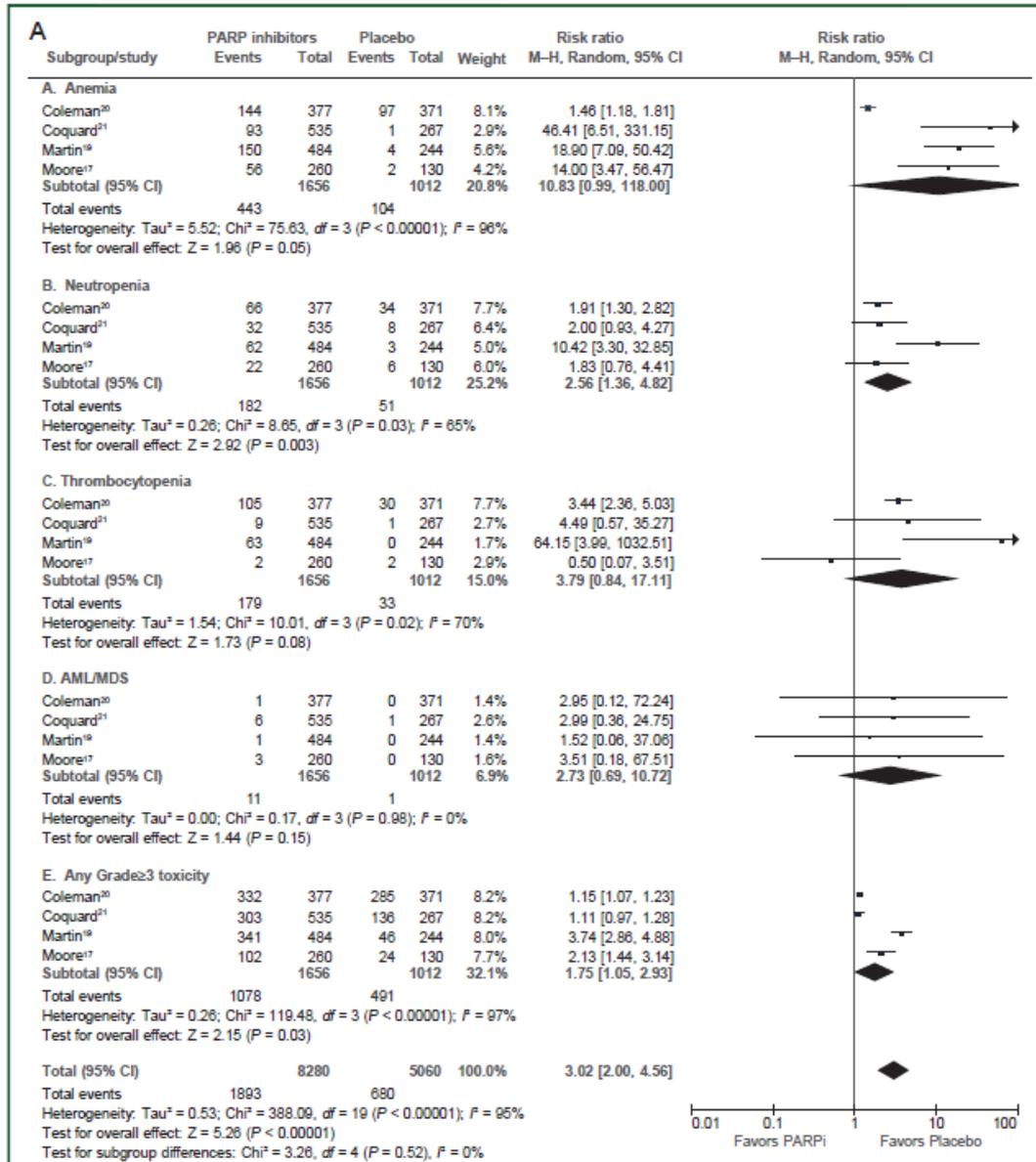


Figure 4. Analysis of toxicities (≥grade III) in PARP inhibitor versus placebo based on published estimates. (A) Hematological toxicities. (B) Nonhematological toxicities. (C) Dose reduction and treatment discontinuation. AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; MDS, myelodysplastic syndrome; M-H, Mantel-Haenszel; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.

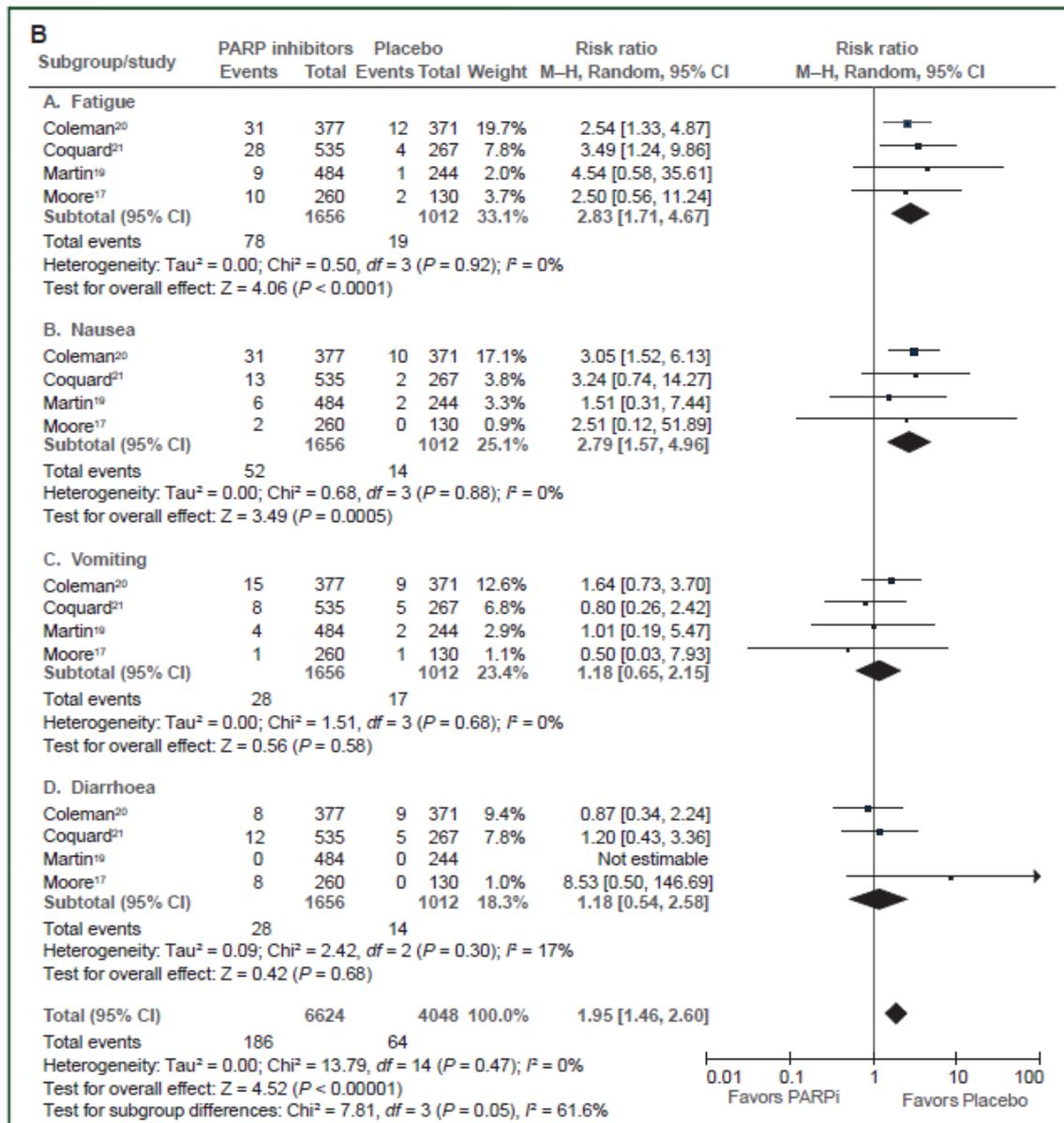


Figure 4. Continued.

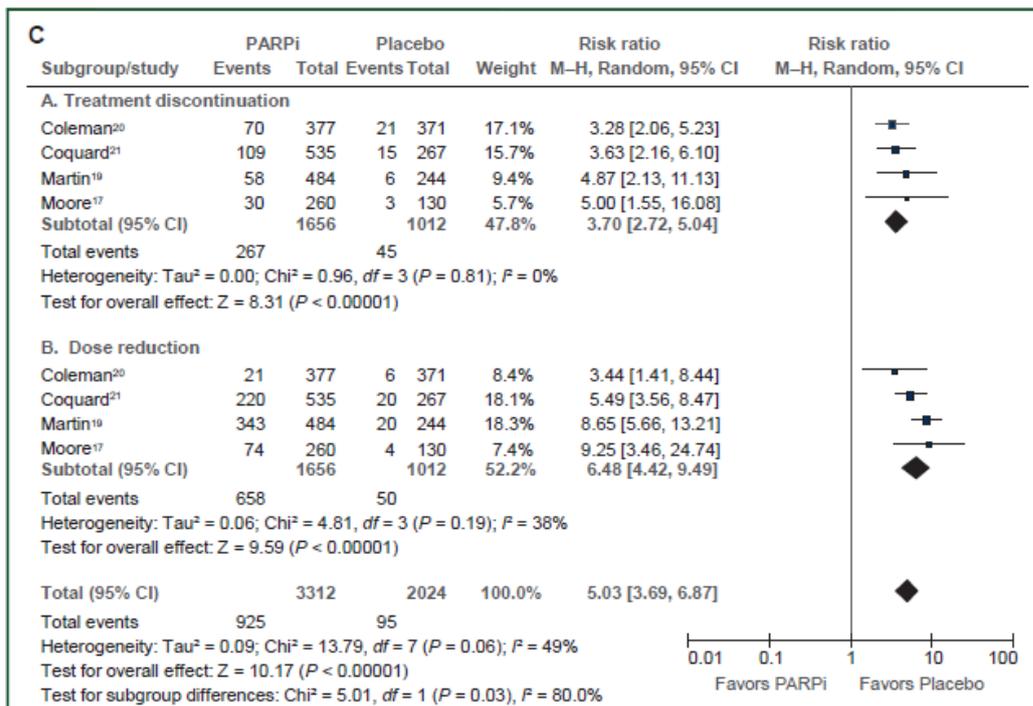


Figure 4. Continued.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis suggests that maintenance treatment with a PARPi after standard first-line treatment in newly diagnosed epithelial ovarian cancer results in substantial and clinically meaningful benefit in PFS among patients with germline and/or tumor BRCA mutation and/or homologous recombination-deficient tumors. This treatment strategy should be a standard of care in such patients. There is a lack of meaningful PFS benefit in patients without tumor HRD, and, given the significantly higher risk of toxicity with PARPis, this treatment is unlikely to be useful in such patients.

Kommentare zum Review

- Die hier inkludierten Studien wurden im Cochrane Review von Tattersall et al 2022[15] mit „unklarem Verzerrungsrisiko“ bewertet. Eine IPD erfolgte in Tattersall et al nicht, weshalb die Ergebnisse hier ergänzend dargestellt werden. Sie beinhalten Meta-Analysen mit allen 4 RCT, die ein PARPi in der Erstlinien-Erhaltungstherapie eingesetzt haben, unabhängig davon, ob in Mono- oder Kombinationstherapie. Tattersall et al 2022 hingegen führen zwei getrennte Meta-Analysen für PARPi in Monotherapie und PARPi in Kombinationstherapie durch.
- Tattersall et al kommen zu ähnlichen Schlüssen was mögliche Effekte der PARPi auf die Endpunkte in der Gesamtpopulation und in den Subgruppen angeht, wie diese Meta-Analysen von Gulia et al 2022, allerdings bewerten Tattersall et al die Effekte auf das PSF mit einer geringen Evidenz-Sicherheit und sehen einen positiven Effekt auch in der Subgruppe der Patientinnen ohne HRD Status (basierend auf einem RCT, der PRIMA Studie).
- Alle Studien pU-gesponsert
- Zwei der AutorInnen aus Institutionen mit *“institutional financial interest for the conducted research”*

Liu S et al., 2021 [11].

The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The objectives of our systematic review were to: [1] define the type of bevacizumab combinations used in advanced EOC; [2] evaluate updated PFS and OS associated with bevacizumab combinations in advanced and recurrent setting; and [3] assess safety of bevacizumab, focusing on rates of bowel perforation across all studies.

Methodik

Population:

- adult women with advanced stage (FIGO stage III and IV) and recurrent EOC of any histology

Intervention:

- any systemic therapy incorporating bevacizumab in either the frontline or recurrent settings, including combinations with other targeted therapy or monotherapy in the maintenance setting

Komparator:

- no restriction regarding the comparison arm
- Bevacizumab als Komparator ausgeschlossen

Endpunkte:

- PFS und OS

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2020, Medline, Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

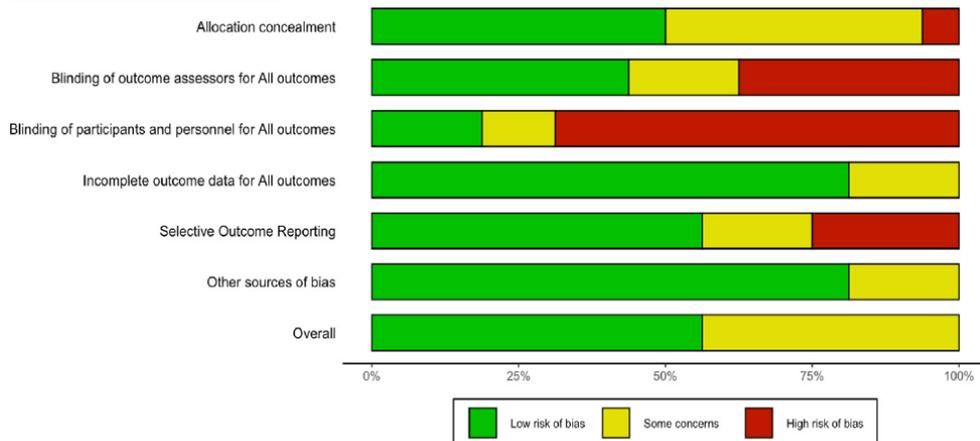
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 35 Studien eingeschlossen, davon 4 Phase-3 und 2 Phase-2-RCTs zu first-line (Rest nicht berücksichtigt)

Charakteristika der Population/Studien:

- The median age ranged from 47 to 67, and 74.5% had high-grade serous histology.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS:
 - Kein signifikanter Unterschied (2 RCTs)
- PFS
 - Signifikanter Vorteil für HR 0,72 (95%-KI 0,65;0,81), $I^2=0\%$ (2 RCTs)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The meta-analysis confirms the findings of improved PFS in bevacizumab combination therapies as well as improved OS in recurrent settings. Toxicity profile suggests this drug is relatively well-tolerated with very low risk of bowel perforation in the trial setting.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [8,9].

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

Zielsetzung/Fragestellung

Operative Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

- Welches Ziel hat die operative Therapie?
- Welchen Stellenwert haben multiviszzerale Resektionen?
- Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?
- Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?
- Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

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

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 Evidengraduierung 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

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse
2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
3. Nutzen-Risiko-Verhältnis
4. Ethische Verpflichtungen
5. Patientenpräferenzen
6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

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

Empfehlungen

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence 1++	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [378], NHS TA91 [379], SIGN 135 [380] <u>Primärstudien:</u> [381-392]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* 	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [396-400] *Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [389]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf

ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [401]. Die Rate an Hämatoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [391]. Durch die Neuklassifikation der Tumorstadien (Wegfall des Stadiums FIGO IIC bei positivem Aszites) und Studien, die bei FIGO IIA einen Benefit durch 6 Gaben von Carboplatin/Paclitaxel suggerieren [376], wird diese Kombinationstherapie für alle Patientinnen mit Tumorstadium FIGO II bis IV empfohlen. Ein „weekly“ Regime zeigte in einer japanischen Studie einen Vorteil im Progressionsfreien und Gesamtüberleben [402]. Dies konnte jedoch in 3 weiteren Studien (MITO7, GOG262 und ICON 8) nicht bestätigt werden [403-405]. In der ICON 8 zeigte sich bei wöchentlicher Gabe eine schlechtere Lebensqualität bei wöchentlicher Applikation [406].

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [393, 394]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [395, 407, 408].

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealem Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) und Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinbasierte Primärtherapie in eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Filmtablette 300 mg/2x täglich p.o.) versus Placebo randomisiert [400]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen mit Olaparib wurde das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um insgesamt 70 % (HR 0,30 [95% CI 0,23–0,41], $p < 0,001$) gegenüber Placebo gesenkt. Das 3-Jahres-PFS war mit 60,4% im Vergleich zu 36,9% bei Placebo deutlich höher. Es zeigten sich keine negativen Veränderungen bei der Lebensqualität durch die Erhaltungstherapie. Der PFS-Benefit der Olaparib-Erhaltungstherapie konnte über alle Subgruppen (z. B. auch in Subgruppen nach Erfolg der zytoreduktiven Operation, Art des Ansprechens auf die First-Line Chemotherapie oder der identifizierten BRCA-Keimbahnmutation) nachgewiesen werden. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PRIMA/ENGOT-OV26/ AGO-OVAR 21-Studie wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit Niraparib (initial 200 mg bzw. 300 mg täglich p.o., für längstens 36 Monaten) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometroiden Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom nach Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das PFS [397]. Bereits im Gesamtkollektiv konnte mit einer HR von 0,62 das Progressionsrisiko um 38% gesenkt werden, unter Niraparib betrug das PFS 13,8 Monate, in der Placebogruppe 8,2 Monate (HR 0,62; [95% CI 0,50- 0,76], $p < 0,001$). Für Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren führte die Therapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo zu einer Verdoppelung des PFS und einer Reduktion des Progressionsrisiko um 57% (21,9 vs. 10,4 Monate; HR 0,43 [95% CI 0.31-0.59], $p < 0,001$). Der Therapieeffekt für Patientinnen mit HR-kompetenten Tumoren zeigte sich zwar abgeschwächt, aber weiter statistisch signifikant mit einer HR von 0,68 [95% CI 0.49-0.94]. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

In der PAOLA-1/ AGO-OVAR 20- Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2x täglich für längstens 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft [398]. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59 [95% CI 0.49- 0.72], $p < 0,0001$). Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate (HR

0,31 [95% CI 0,20–0,47]) und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis durch den Myriad myChoice® HRD-Test (HR 0,43 [95% CI 0,28–0,66]). Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt (HR 1,00; [95% CI 0,75–1,35]). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Tabelle 19: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)

Bevacizumab	Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV*
Olaparib	<p>1) Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen.</p> <p>2) als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert als BRCA1/2-Mutation oder genomische Instabilität, aufweisen.</p>
Niraparib	als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.
* gemäß „alter“ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Klassifikation von 2009; entspricht in der aktuellen FIGO-Klassifikation den Stadien FIGO IIIA1 und IIIB-IV	

In der VELIA/GOG-3005-Studie wurde der derzeit noch nicht zugelassene PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit der First-Line Chemotherapie verabreicht und danach weiter als Erhaltungstherapie gegeben [396]. Die Kombination von Veliparib mit Chemotherapie gefolgt von der Veliparib-Erhaltungstherapie führte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten in der gesamten Studienpopulation (ITT) zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS mit 23,5 Monaten im Vergleich 17,3 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,68; [95% CI 0,56-0,83]; p<0,001). Am deutlichsten ausgeprägt war die Verlängerung des PFS bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation nämlich 34,7 Monate vs. 22 Monate (Kontrollgruppe), HR:0,44 [95% CI 0,28-0,68], p<0,001). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Die Addition oder Erhaltungstherapie mit Multikinase-Inhibitoren wie Pazopanib (AGO-OVAR 16) oder Nintedanib (AGO-OVAR 12) erreichten in prospektiv randomisierten Studien ihren primären Endpunkt im Sinne einer statistisch signifikanten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens [409-411]. Beide Substanzen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben [412, 413].

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [414]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1–2 Zyklen. Die intraperitoneale Therapie in oben genannter Dosierung und Applikationsmodus wurde bisher nicht mit dem Standard, der i.v. Kombinationschemotherapie Carboplatin und

Paclitaxel, verglichen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich, zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges.

Einsatz von HIPEC

8.8.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1-	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.	
	<u>Primärstudien:</u> [415]	

Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo- und oder Strahlentherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien und Behandlungen mit PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6. und 8.7.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393, 394, 433-440]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [393, 394, 433-440].

Für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.7.).

Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligeren Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [259, 301, 318, 326, 441-458]. Die einzige Ausnahme hier sind die früher als Borderlinetumoren mit invasiven Implants kategorisierten Tumoren, die nur aufgrund einer Änderung der WHO-Klassifikation nun als low-grade Karzinome klassifiziert werden. Es gibt keine Daten, die einen möglichen Benefit einer Systemtherapie bei diesem Kollektiv aufzeigen.

Tew WP et al., 2020 [16]; 2022 [17].

ASCO

PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide recommendations on the use of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) for management of epithelial ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer (EOC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse beschrieben; 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:

- PubMed from January 1, 2009, to May 3, 2019; the search was then updated on April 20, 2020
- Update 2022

LoE / GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Empfehlungen

Recommendation 2.1 (Update)

Patients with newly diagnosed stage III-IV EOC who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy should be offered PARPi maintenance therapy in HGS or endometrioid ovarian cancer. For those with germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes, options should include olaparib (300 mg orally every 12 hours for 2 years), niraparib (200-300 mg orally daily for 3 years) or rucaparib (600 mg twice a day for 2 years). Longer duration could be considered in selected individuals after discussion of risks. For those who are HRD positive, determined using FDA-approved companion diagnostic tests, rucaparib and niraparib are options. Niraparib or rucaparib may be offered for non-BRCAmut/HRDneg patients.

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2

The addition of olaparib to bevacizumab maintenance may be offered to patients who have stage III-IV, high-grade serous or endometrioid ovarian cancer and germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes and/or genomic instability, as determined by Myriad myChoice CDx, and who have a CR/PR to chemotherapy plus bevacizumab combination (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: strong; Strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis. The efficacy of PARPi as front-line maintenance therapy has been demonstrated in four randomized trials identified by the systematic review: SOLO1,²⁰ PRIMA,¹³ PAOLA-1,²⁴ and VELIA.¹⁰ Maintenance therapy with PARPi achieved substantial PFS benefit among patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer after a CR/PR to the most recent regimen. SOLO1²⁰ demonstrated that, after a CR/PR to first-line platinum-based chemotherapy, olaparib maintenance therapy confers PFS benefits to patients with advanced primary BRCA1/2-mutated ovarian cancer. The PRIMA trial,¹³ in which patients newly diagnosed with advanced ovarian cancer were enrolled regardless of their BRCA status, found a significant improvement in PFS compared with placebo in the overall population. The PFS benefit was even more pronounced in the HRD-positive patient subgroup. Notably, maintenance with niraparib also demonstrated a significant reduction in the risk of disease progression or death in the HRD-negative subgroup.

Two trials were identified that considered PARPi combination therapy. The PAOLA-1 trial²⁴ investigated the efficacy of maintenance therapy with a PARPi in patients with advanced ovarian cancer regardless of BRCA mutation status who are receiving first-line standard-of-care treatment including bevacizumab. Results demonstrate olaparib added to bevacizumab maintenance treatment significantly improved PFS in the overall population. The benefit was even more pronounced in the BRCA-mutated and HRD-positive subgroups. No statistically significant benefit was seen in patients with HRD-negative tumors (HR, 1.00; 95% CI, 0.75 to 1.35). VELIA¹⁰ evaluated a PARPi, veliparib, in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel), followed by PARPi maintenance treatment in the first-line setting. The primary analysis demonstrated a significantly extended PFS in all women, regardless of biomarker status. However, it remains unclear if the addition of veliparib is necessary for the overall benefit, because no chemotherapy-plus-placebo comparator arm was included in the study design.

Clinical interpretation. All trials reported to date present results for women who were PARPi naive at the time of initiation of PARPi therapy. The rapid progression of studies examining PARPi for therapy of recurrent disease to second-line maintenance to front-line maintenance limited having a re-exposure scenario. This is an important area of unmet need for investigation. Retreatment off study is strongly discouraged because it is unsupported by data and prevents the capture of data that may be useful to the community. The lack of OS benefit from any of the treatment or maintenance studies to date should be balanced against factors such as the unknown short-term and late risks (eg, acute myeloid leukemia [AML]/myelodysplastic syndromes [MDS]) and development of collateral resistance to other agents (eg, platinum).

Physicians and patients are strongly encouraged to consider the full life cycle of advanced ovarian cancer against current data in determining when to use PARPi for individual care. The evolution of knowledge regarding mechanisms of resistance to PARPi makes clear that parameters defining resistance (eg, minimum treatment-free interval, biomarker selection) may need to be taken into account in clinical testing of PARPi retreatment. This should be done in the context of well-defined clinical trials. The recommendations herein are focused on the use of PARPi for women with ovarian cancer who have not received prior treatment with a PARPi.

Data are strong from all studies indicating that women with gBRCAm (or the rare sBRCAm) have improved PFS with PARPi maintenance therapy with either olaparib or niraparib. The recently published ASCO guideline on germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer³⁰ recommends early germline testing. This recommendation recognizes that the identification of a deleterious germline or somatic mutation in BRCA1 or BRCA2 would inform PARPi treatment decisions for women with newly diagnosed disease. The PRIMA study demonstrates progression-free benefit for all women with high-grade serous or endometrioid ovarian cancer. Together, these results support consideration of primary maintenance therapy for all women with high-grade serous or endometrioid disease. However, no OS results are available from these studies nor data to address conservation of platinum sensitivity in women whose disease progressed while they received PARPi maintenance or after completion of PARPi maintenance. Those results should inform future treatment decision-making. Given the expectation that early treatment may confer the best outcome, maintenance therapy with PARPi should be offered, with these caveats.

Doses recommended are the standard dose used for either maintenance or treatment of existing disease and are shown in Recommendation 2.0 with a qualification in the discussion for Recommendation 5.2. Eligibility for maintenance therapy includes women with CR/PR to initial platinum-based therapy, to continue for up to 2 years (olaparib) or 3 years (niraparib) in women with CRs who are tolerating the drug. Longer treatment duration can be considered for women initiating maintenance therapy with a PR to platinum-based therapy and demonstrating clinical improvement with PARPi treatment. The patient and her physician should consider risk-benefit balance for prolonged therapy. Switching PARPis to address tolerance is acceptable; however, it is not acceptable to switch to a different PARPi at the time of disease progression while being treated with a PARPi.

Inclusion of bevacizumab with primary chemotherapy and as maintenance has been evaluated for women with advanced stage III-IV, newly diagnosed EOC.³¹ It is recognized that not all women with newly diagnosed EOC may have results of a germline test at the initiation or even during primary chemotherapy

and may have been initiated on a bevacizumab-containing therapy. Moving to a PARPi maintenance per the FDA approval would then be difficult. The PAOLA-1 trial examined the role of olaparib maintenance added on top of a regimen including bevacizumab with primary chemotherapy and as maintenance. This phase III trial demonstrated benefit with addition of olaparib for women with g/sBRCA and women with HRD score ≥ 42 ; there was a 0.9-month difference for women with wild-type disease and no evidence of HRD.²⁴ Thus, addition of a PARPi in the setting of a bevacizumab combination primary therapy is a reasonable option for those women who have attained a CR/PR to primary therapy. This recommendation is of moderate strength, because the added value for women with wild-type disease is questionable and may be informed further by the outcome of the ongoing

Referenzen

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* 381:2403-2415, 2019.
13. Gonzalez-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2391-2402, 2019.
20. 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.
24. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2416-2428, 2019.
30. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al: Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 38: 1222-1245, 2020.
32. Lee JM, Peer CJ, Yu M, et al: Sequence-specific pharmacokinetic and pharmacodynamic phase I/Ib study of olaparib tablets and carboplatin in women's cancer. *Clin Cancer Res* 23:1397-1406, 2017.
33. Lampert EJ, Hays JL, Kohn EC, et al: Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in heavily pretreated recurrent high-grade serous ovarian cancer at low genetic risk. *Oncotarget* 10:2855-2868, 2019.
34. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015.

Recommendation 4.0

PARPis are not recommended for use in combination with chemotherapy, other targeted agents, or immune-oncology agents outside the context of a clinical trial. Clinical trial participation is encouraged (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Clinical interpretation. There are limited data and numerous clinical trials now investigating the roles of PARPis in combination with chemotherapy, antiangiogenesis, or immunotherapies as treatment and in maintenance. The addition of PARPi is safe given no significant overlapping toxicity for women receiving hormonal blockade (ie, aromatase inhibitor) for synchronous breast cancer. However, there are no outcome data specific to this approach, to our knowledge. There is an increasing need to understand when and how to retreat with a PARPi, especially when there has been progression while receiving a prior PARPi. These unmet needs can only be clarified with well-designed randomized trials stratified for confounding elements such as g/sBRCA status, prior exposure to platinum agents, prior exposure to a PARPi, and accounting for AE risks. At this time, it is not recommended to re-treat with PARPi, even for patients with g/sBRCA platinum-sensitive disease, nor to use combination therapy not in a clinical trial.

Hirte et al, 2021 [6].

Ovarian Cancer Guideline Development Group in Ontario, in association with the Program in Evidence-Based Care (PEBC) of Ontario Health (Cancer Care Ontario) in Canada

An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline: Consolidation or Maintenance Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II, III, or IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma

Systematischer Review zur Leitlinie: Hirte et al, 2021[5]

Zielsetzung/Fragestellung

Does **consolidation or maintenance systemic therapy** improve overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and patient-reported outcomes (quality of life (QoL)), with acceptable adverse effects in the target population? If so, what is the optimal regimen for maintenance therapy (dose, schedule, and frequency)?

- In the target population, do patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline mutation) or homologous-recombination deficiency (HRD) have different optimal regimens for maintenance therapy and outcomes compared with patients without BRCA 1/2 mutation or HRD?
- Do patients with different histological subtypes (low-grade serous, endometrioid, clear cell, mucinous, undifferentiated or unclassifiable) or different stages have different optimal regimens for maintenance systemic therapy and outcomes?

Definition:

- **consolidation therapy:** defined as treatment being given after cancer has disappeared following the initial therapy)
- **maintenance therapy:** defined as treatment being given to help prevent a cancer recurrence after it has disappeared following initial therapy, which may be given for a long duration

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2003 to August 2019)
- PubMed (January 2018 to October 2019)
- main relevant guideline Web sites and annual conference meeting abstracts (January 2017 to October 2019)

LoE

- COCHRANE RoB

GoR

- Modified based on GRADE

Table 1. Strength of Recommendations for this Guideline (modified based on GRADE [45]).

Strength	Definition
Recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits of the maintenance therapy in newly diagnosed stage II, III, or IV ovarian cancer patients clearly outweigh the harms for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.
Weak recommendation to use the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
No recommendation for the intervention	The guideline Working Group * is uncertain whether the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are balanced and does not recommend a specific action.
Weak recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the benefits and harms of the maintenance therapy in the target population are closely balanced or are more uncertain but still adequate to support the recommended action.
Recommendation against the intervention	The guideline Working Group * believes the harms of the maintenance therapy in the target population clearly outweigh the benefits for nearly all patients and the group is confident to support the recommended action.

The factors considered in the above judgments include desirable and undesirable effects of the maintenance therapy, the certainty of evidence, patient preference, health equity, acceptability, feasibility, and generalizability in Ontario.

* The guideline Working Group includes one medical oncologist, three gynecologic oncologists, and one guideline methodologist.

Empfehlungen

We are unable to specify the patient population by histological types for different maintenance therapy recommendations. The majority of patients in the eligible studies are high-grade serous.

7. Consolidation Therapy

Recommendation 1 (Strength: Recommendation)

Consolidation therapy with **chemotherapy is NOT recommended** in the target population.

8. Maintenance Therapy

- 8.1. Agents Recommended

8.1.1. Recommendation 2 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with **olaparib** 300 mg twice a day by mouth for up to two years or until progression should be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with BRCA1/2 mutation (somatic or germline), who are in complete remission or partial remission status after first-line therapy with cytoreductive surgery and adjuvant therapy.

Qualifying statements: Patients who have no evidence of disease at two years stopped using olaparib, but patients who have a partial response at two years can continue receiving it. The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of two trials is high when evaluated using the GRADE approach. In the SOLO1 trial [3], patients with BRCA1, BRCA2, or both mutations (somatic or germline), who took olaparib alone as a maintenance therapy had a higher PFS rate than those in the placebo group (60% vs. 27%, $p < 0.01$), and the sensitivity analysis of investigator-assessed PFS showed the difference was 36.1

months (49.9 vs. 13.8 months, $p < 0.01$) between the two groups. However, the final OS data are immature. Patients in the olaparib group had more anemia and any Grade 3 adverse effects. There was no clinically meaningful difference between the two groups for QoL at two years.

In the PAOLA-1 trial [36], patients received bevacizumab with platinum-based chemotherapy as adjuvant therapy, and all patients continued receiving bevacizumab for up to another 11 months or until progression. At the end of adjuvant therapy, patients with complete or partial remission were randomized to receive olaparib as maintenance therapy for 24 months versus placebo. Olaparib led to higher PFS compared with placebo. Data for OS are not yet available.

Patients in the experimental group had more Grade 3 and more anemia adverse effects. No statistically significant difference was found for QoL. Subgroup analyses showed that patients with HRD had better PFS.

Justification: In the SOLO1 trial, although the final OS data are immature, the effect magnitude of olaparib for PFS is large (36-month difference between two groups) in patients with BRCA1/2 mutation with manageable adverse effects. Thus, the Working Group makes “Recommendation” for olaparib at present instead of “Weak Recommendation” as suggested by the internal and external reviewers.

In the discussion section of the PAOLA-1 trial, the authors realized the potential contamination bias due to additional bevacizumab therapy and the lack of an arm with olaparib monotherapy. Thus, it is unclear whether olaparib maintenance therapy alone will have benefit in patients with HRD versus patients without HRD.

In the PAOLA-1 trial, we are unable to identify an additional desirable effect from bevacizumab; thus, we do not recommend olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy at present.

Referenzen:

3. Moore, K.; Colombo, N.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Oaknin, A.; Friedlander, M.; Lisyanskaya, A.; Floquet, A.; Leary, A.; Sonke, G.S.; et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2495–2505.

36. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2416–2428.

8.1.2. Recommendation 3 (Strength: Weak Recommendation)

Maintenance therapy with **niraparib** 200 to 300 mg by mouth daily for three years or until progression can be recommended in the target population.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The certainty of evidence of the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial is high [1]. The results indicated that niraparib led to higher PFS in all patients. The subgroup analyses showed that niraparib had PFS benefit among patients with HRD and patients without HRD, and patients with or without BRCA1/2 mutation, compared with placebo. Thus, HRD or BRCA1/2 mutation is not a confounder. However, the OS data are not yet mature. Compared with placebo, niraparib led to more Grade 3 or higher adverse effects on treatment-related adverse effects, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. There was no difference in QoL between the two groups.

Justification: Although niraparib significantly improved PFS in all patients, it increased the risk of adverse effects. Since the median follow-up duration in this trial is 13.8 months only and the OS data are immature, the Working Group members make a weak recommendation for use of niraparib at present. Less than 25% of the Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make “Recommendation” rather than “Weak Recommendation”. The Patients’ Consultation Group emphasizes the results of OS and agrees with “Weak Recommendation” at present.

Referenzen:

1. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; Christensen, R.D.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2391–2402.

8.1.3. Recommendation 4 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **bevacizumab** 7.5 mg/kg intravenously three-weekly with adjuvant therapy for six cycles and continued use for up to 12 cycles or until progression as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed high-risk stage III, or IV EOC patients.

Qualifying statement: The definition of high-risk stage III or stage IV patients in the eligible study (ICON7 trial) was defined as stage III with residual disease >1 cm, inoperable stage III, or stage IV EOC (total 30 [6%] inoperable stage III or IV patients).

Key evidence: The aggregate evidence certainty of two large randomized controlled trials (RCT) on bevacizumab was moderate. In the ICON7 trial, patients received six cycles of adjuvant paclitaxel plus carboplatin and followed placebo as maintenance therapy, versus paclitaxel plus carboplatin plus concurrent bevacizumab followed by bevacizumab for 12 cycles or until disease progression, versus placebo [18,30,32,38]. No PFS or OS benefit was found in the bevacizumab group at median 4.1 years. Bevacizumab led to more Grade 3 or 4 adverse effects. The pre-planned subgroup analysis showed that among high-risk patients (defined as stage III with residual >1 cm or stage IV), bevacizumab led to longer PFS and OS. The p-value of 0.01 from the interaction test demonstrated the benefit of bevacizumab in the high-risk patients. Additionally, QoL measurements indicated a worse score in patients in the bevacizumab group. The subgroup analysis for histological subtypes found no benefit of bevacizumab for OS outcome in patients with low-grade serous tumors or clear cell tumors. In the GOG-0218 trial [11,27,29,39], patients in the control group (CG) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus placebo from cycle two to up to cycle 22; patients in the experimental group 1 (EG1) received paclitaxel and carboplatin from cycle two to cycle six, plus bevacizumab from cycle 2 to cycle 22; and patients in the experimental group 2 (EG2) received paclitaxel and carboplatin for six cycles, plus bevacizumab from cycle two to cycle six and then placebo from cycle 7 to up to cycle 22. Patients in EG1 had a better PFS result than those in CG, but the final results showed no benefit for OS at median 8.6 years. There was no benefit for either PFS or OS in the EG2 when compared with the CG. More GRADE 3 or 4 adverse effect in EG1. There were no significant differences across the three treatment groups for QoL. The subgroup analyses showed that patients with or without a BRCA mutation in the EG1 had greater PFS than those in the CG. Patients in the EG1 experienced greater PFS than those in the CG with stage III or IV, respectively; but bevacizumab only had OS benefit in patients with stage IV disease. Only the serous tumor subgroup rather than non-serous tumors had benefit for PFS, but not for OS for patients in EG1 compared with CG.

Justification: Both trials randomized patients before adjuvant chemotherapy. Since there was no statistical difference between EG2 and CG for PFS or OS, there is uncertainty about the utility of bevacizumab given concurrently with cytotoxic chemotherapy. These two RCTs used different doses for bevacizumab (7.5 mg/kg in the ICON7 trial and 15 mg/kg in the GOG-0218 trial). However, the lower dose would be favored because it could cause fewer undesirable effects and would cost less. Therefore, the Working Group members suggest using the lower dose of 7.5 mg/kg for bevacizumab. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make "Recommendation" rather than "Weak Recommendation". After considering the above desirable and undesirable effects of the maintenance therapy, the certainty of evidence, health equity, acceptability, feasibility, generalizability in Ontario, and patient preference, the Working Group members make a weak recommendation.

Referenzen:

11. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483.
27. Monk, B.J.; Huang, H.Q.; Burger, R.A.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; Boente, M.; Liang, S.X.; Wenzel, L. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2013, 128, 573–578.
29. Norquist, B.M.; Brady, M.F.; Harrell, M.I.; Walsh, T.; Lee, M.K.; Gulsuner, S.; Bernards, S.S.; Casadei, S.; Burger, R.A.; Tewari, K.S.; et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 777–783. [CrossRef] [PubMed]
30. Oza, A.M.; Cook, A.D.; Pfisterer, J.; Embleton, A.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.B.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; 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.* 2015, 16, 928–936. [CrossRef]
32. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496.

38. Stark, D.; Nankivell, M.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Elit, L.; Stockler, M.; Hilpert, F.; Cervantes, A.; Brown, J.; Lancelley, A.; et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: Quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 236–243. [CrossRef]

39. Tewari, K.S.; Burger, R.A.; Enserro, D.; Norquist, B.M.; Swisher, E.M.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Huang, H.; Homesley, H.D.; et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 2317–2328.

8.1.4. Recommendation 5 (Strength: Weak Recommendation)

Concurrent use of **veliparib** 150 mg twice a day by mouth with adjuvant therapy for six cycles, and continued use of 400 mg twice a day by mouth for 30 cycles as maintenance therapy can be recommended in newly diagnosed stage III, or IV EOC patients with HRD.

Qualifying statement: The strength of recommendation will be reconsidered when OS data are available.

Key evidence: The VELIA/GOG-3005 trial investigated the efficacy of veliparib given either concurrently with adjuvant chemotherapy for six cycles (EG2), or concurrently and as maintenance therapy after adjuvant chemotherapy for up to 36 cycles (EG1) and compared with adjuvant chemotherapy alone (CG) [12]. The certainty of evidence of the trial is moderate. At median 28-month follow-up, patients in EG1 had a higher PFS than patients in CG. There was no PFS benefit in EG2 when compared with CG. Veliparib led to more Grade 3 or 4 adverse effects including neutropenia, thrombocytopenia, nausea, and vomiting. No clinically significant difference was found for QoL. The subgroup analysis showed the PFS benefit in patients with BRCA1/2 mutation when compared with patients without BRCA1/2 mutation; intervention in EG1 led to higher PFS in patients with HRD and patients with stage III, rather than in patients with non-HRD or stage IV when comparing with intervention in CG, but the interaction test's p-value was not statistically significant for both subgroup analyses.

Justification: Although veliparib showed benefits for PFS, no OS results are available at present and it has adverse effects. This trial randomized patients before adjuvant therapy and analyzed patients, including disease progression, after adjuvant therapy. It is not clear what the benefit of concurrent veliparib with adjuvant chemotherapy was. This EG2 did not demonstrate a PFS benefit compared with the CG. Additionally, since there was no maintenance-alone arm, it is unclear what benefit was conferred by EG1 as compared with veliparib given as a maintenance treatment alone. Only one trial is available for veliparib; therefore, the doses listed in the recommendation are derived from this RCT. Less than 25% of Ovarian Cancer Guideline Development Group and External Review members wanted to make "Recommendation" rather than "Weak Recommendation". However, the Working Group members stay with a weak recommendation at present.

Referenzen:

12. Coleman, R.L.; Fleming, G.F.; Brady, M.F.; Swisher, E.M.; Steffensen, K.D.; Friedlander, M.; Okamoto, A.; Moore, K.N.; Ben-Baruch, N.E.; Werner, T.L.; et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2403–2415.

• 8.2. Agents Not Recommended

8.2.1. Recommendation 6 (Strength: Recommendation)

Pazopanib should NOT be recommended for use as maintenance therapy in the target population.

8.2.2. Recommendation 7 (Strength: Recommendation)

Maintenance therapy with interferon-alpha, erlotinib, abagovomab, oregovomab, or sorafenib, should NOT be recommended in the target population.

8.2.3. Recommendation 8 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of nintedanib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in patients with newly diagnosed stage III with residual >1 cm or stage IV EOC.

8.2.4. Recommendation 9 (Strength: Recommendation)

Concurrent use of lonafarnib, enzastaurin, or trebananib with adjuvant therapy and continued use as maintenance therapy should NOT be recommended in the target population.

Referenzen:

6. Alberts, D.S.; Hannigan, E.V.; Liu, P.-Y.; Jiang, C.; Wilczynski, S.; Copeland, L.; Markman, M. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study. *Gynecol. Oncol.* 2006, 100, 133–138.
7. Berek, J.S.; Taylor, P.; McGuire, W.; Smith, L.M.; Schultes, B.; Nicodemus, C.F. Oregovomab Maintenance Monoimmunotherapy Does Not Improve Outcomes in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 418–425. [CrossRef]
8. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Gordon, A.; Cunningham, M.J.; Finkler, N.; Orr, J.; Rivkin, S.; Schultes, B.C.; Whiteside, T.L.; Nicodemus, C.F.; et al. Randomized, Placebo-Controlled Study of Oregovomab for Consolidation of Clinical Remission in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 3507–3516. [CrossRef]
9. Berek, J.S.; Taylor, P.T.; Nicodemus, C.F. CA125 Velocity at Relapse is a Highly Significant Predictor of Survival Post Relapse: Results of a 5-year Follow-up Survey to a Randomized Placebo-controlled Study of Maintenance Oregovomab Immunotherapy in Advanced Ovarian Cancer. *J. Immunother.* 2008, 31, 207–214.
14. Du Bois, A.; Floquet, A.; Kim, J.W.; Rau, J.; Del Campo, J.M.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 3374–3381
17. Friedlander, M.; Rau, J.; Lee, C.; Meier, W.; Lesoin, A.; Kim, J.-W.; Poveda, A.; Buck, M.; Scambia, G.; Shimada, M.; et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters—patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 737–743.
19. Hainsworth, J.D.; Thompson, D.S.; Bismayer, J.A.; Gian, V.G.; Merritt, W.M.; Whorf, R.C.; Finney, L.H.; Dudley, B.S. Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *Cancer Med.* 2014, 4, 673–681.
20. Hall, G.D.; Brown, J.M.; Coleman, R.E.; Stead, M.; Metcalf, K.S.; Peel, K.R.; Poole, C.; Crawford, M.; Hancock, B.; Selby, P.J.; et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: Results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br. J. Cancer* 2004, 91, 621–626.
21. Harter, P.; Johnson, T.; Berton-Rigaud, D.; Park, S.Y.; Friedlander, M.; Del Campo, J.M.; Shimada, M.; Forget, F.; Mirza, M.R.; Colombo, N.; et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol. Oncol.* 2016, 140, 443–449.
22. Herzog, T.J.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Lhommé, C.; Markowska, J.; Ray-Coquard, I.; Sehouli, J.; Colombo, N.; Shan, M.; Petrenciuc, O.; et al. A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2013, 130, 25–30.
23. Kim, J.-W.; Mahner, S.; Wu, L.-Y.; Shoji, T.; Kim, B.-G.; Zhu, J.-Q.; Takano, T.; Park, S.-Y.; Kong, B.-H.; Wu, Q.; et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results from AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018, 28, 2–10.
26. Meier, W.; Du Bois, A.; Rau, J.; Gropp-Meier, M.; Baumann, K.; Huober, J.; Wollschlaeger, K.; Kreienberg, R.; Canzler, U.; Schmalfeldt, B.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without lonafarnib in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB–IV. *Gynecol. Oncol.* 2012, 126, 236–240.
35. Ray-Coquard, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Reuss, A.; Ricci, C.; Colombo, N.; Koch, H.; Goffin, F.; González-Martin, A.; Ottevanger, P.B.; et al. Final results from GCG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 2020, 146, 439–448.
37. Sabbatini, P.J.; Harter, P.; Scambia, G.; Sehouli, J.; Meier, W.; Wimberger, P.; Baumann, K.H.; Kurzeder, C.; Schmalfeldt, B.; Cibula, D.; et al. Abagovomab as Maintenance Therapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—The MIMOSA Study. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 1554–1561.

41. Vergote, I.; Du Bois, A.; Floquet, A.; Rau, J.; Kim, J.-W.; Del Campo, J.; Friedlander, M.; Pignata, S.; Fujiwara, K.; Colombo, N.; et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019, 155, 186–191. [CrossRef] [PubMed]
42. Vergote, I.; Scambia, G.; O'Malley, D.M.; Van Calster, B.; Park, S.Y.; Del Campo, J.M.; Meier, W.; Bamias, A.; Colombo, N.; Wenham, R.M.; et al. Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA-3/ENGOT-ov2/GOG-3001): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 862–876. [CrossRef]
43. Vergote, I.; Chekarov, R.; Amant, F.; Harter, P.; Casado, A.; Emerich, J.; Bauknecht, T.; Mansouri, K.; Myrand, S.P.; Nguyen, T.S.; et al. Randomized, Phase II, Placebo-Controlled, Double-Blind Study with and without Enzastaurin in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment Followed by Maintenance Treatment in Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3127–3132. [CrossRef] [PubMed]
44. Vergote, I.B.; Jimeno, A.; Joly, F.; Katsaros, D.; Coens, C.; Despierre, E.; Marth, C.; Hall, M.; Steer, C.B.; Colombo, N.; et al. Randomized Phase III Study of Erlotinib versus Observation in Patients with No Evidence of Disease Progression after First-Line Platin-Based Chemotherapy for Ovarian Carcinoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 320–326.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2023) am 14.06.2023

#	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 Jun 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 14.06.2023

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 ("2018/06/01"[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 14.06.2023

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 ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.06.2023

- 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)

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

Referenzen

1. **Batalini F, DaSilva LL, Campoverde L, Comini ACM, Carvalho BM, Nogueira W, et al.** Comparison of PARPi efficacy according to homologous recombination deficiency biomarkers in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Clin Oncol* 2023.
2. **Cheng H, Yang J, Liu H, Xiang Y.** Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(2):285-296.
3. **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>.
4. **Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S.** Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(5):100558.
5. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;162:103336.
6. **Hirte H, Yao X, Ferguson SE, May T, Elit L.** An Ontario health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline: consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. *Curr Oncol* 2021;28(2):1114-1124.
7. **Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, et al.** Evaluation of the efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Front Oncol* 2020;10:954.
8. **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: 15.06.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/LL_Ovarialkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
9. **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: 15.06.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf.
10. **Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, et al.** PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Bjog* 2021;128(3):485-493.
 11. **Liu S, Kasherman L, Fazelzad R, Wang L, Bouchard-Fortier G, Lheureux S, et al.** The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2021;161(2):601-612.
 12. **Peters ITA, Marchetti C, De Palma A, Giannarelli D, Carcagnì A, Scambia G, et al.** Cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer in the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors era-Is it time for a new paradigm shift? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2023;187:77-86.
 13. **Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, et al.** Incorporating Parp-inhibitors in primary and recurrent ovarian cancer: a meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020;87:102040.
 14. **Shao F, Duan Y, Zhao Y, Li Y, Liu J, Zhang C, et al.** PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8975-8988.
 15. **Tattersall A, Ryan N, Wiggins A, Rogozińska E, Morrison J.** Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(2). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub4>.
 16. **Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al.** PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3468-3493.
 17. **Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC.** Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2022;40(33):3878-3881.
 18. **Yang Y, Yang X, Li H, Tong X, Zhu X.** Efficacy and safety of olaparib in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2023;43(1):2151883.
 19. **Ying Z, Qi D, Chaoran W, Min H, Miao W, Qin L.** PARP Inhibitors rising as an epoch-making strategy in first-line maintenance therapy of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2022:1-12.

-
- [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.2016.01.0>

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.: 2023-B-213

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	30. September 2023

Indikation
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> epithelalem Karzinom der Ovarien, der Eileiter oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein (vollständig oder partiell) Ansprechen zeigen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ist eine zusätzliche Erhaltungstherapie unter Einsatz von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab oder - PARP-Inhibitor oder - PARP-Inhibitor + Bevacizumab <p>Aktuelle Daten der relevanten Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit und Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit bestätigen die Ergebnisse früherer Empfehlungen.</p>

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zu dieser Indikation (2022-B-242 von Oktober 2022) nicht grundlegend geändert.

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 große Mehrzahl der Erkrankungen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadien 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 und meist mit erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an wirksamen Induktions- und Erhaltungstherapien mit guter Verträglichkeit besteht.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien III und IV) die Durchführung einer Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin AUC5 und Paclitaxel für insgesamt 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen [2].

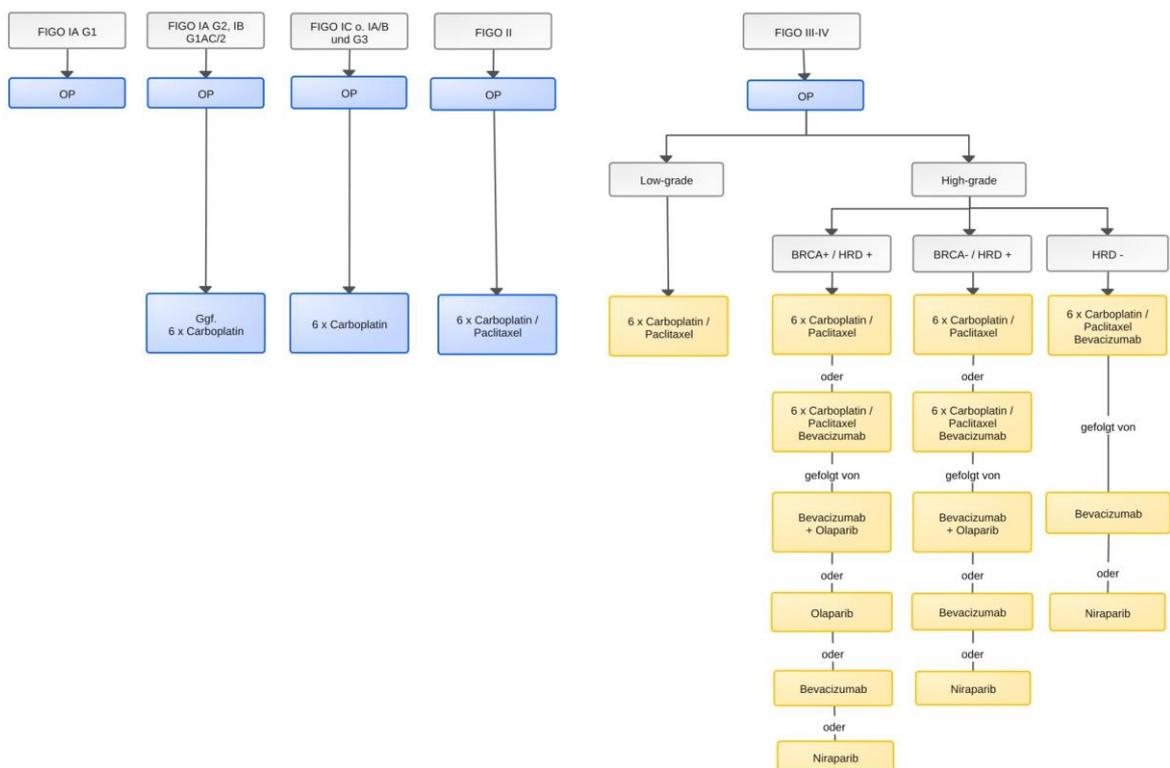
Empfehlungen für die Erhaltungstherapie sind [2]:

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [393-395] [396-399]	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* 	
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [396-400] *Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.	

Ein aktueller Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt [3].

Therapiealgorithmus für die Primärtherapie



Legende:

— Therapie in kurativer Intention; — Therapie in nicht-kurativer Intention
FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD, Homologe Rekombinationsdefizienz; BRCA, BReast Cancer-Gen

Bevacizumab

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [3, 4]. Die Gesamtüberlebenszeit war lediglich in Subgruppen signifikant verlängert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), die Verschlechterung der Lebensqualität war gering, aber signifikant.

PARP-Inhibitoren

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealem Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) und Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinbasierte Primärtherapie in eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor **Olaparib** (Filmtablette 300 mg/2x täglich p.o.) versus Placebo randomisiert [6]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Olaparib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien (HR 0,34; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,55; $p = 0,0004$). Das präspezifizierte Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ wurde bei der Gesamtüberlebenszeit nicht erreicht.

In der PRIMA/ENGOT-OV26/AGO-OVAR 21-Studie wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit **Niraparib** (initial 200 mg bzw. 300 mg täglich p.o., für längstens 36 Monate) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom nach Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das progressionsfreie Überleben. Niraparib führte gegenüber Placebo zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,66; Median Median 5,6 Monate) [7]. Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch unreif, das präspezifizierte Kriterium einer Ereignisrate von 60% wurde noch nicht erreicht.

In der PAOLA-1/ AGO-OVAR 20-Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2x täglich für längstens 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59; Median 5,5 Monate). Bei der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nicht signifikant für die Gesamtpopulation ($p = 0,4118$), aber bei der HRD+ Patientinnen (HR 0,62; nach 5 Jahren 65,5 vs 48,4%) [8].

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. Kriterien sind der HRD-Status und Komorbiditäten, die den Einsatz von Bevacizumab begrenzen.

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, 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf

3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023.
4. 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)
5. 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)
6. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 41:609-617, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01549](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549)
7. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 189: 112908, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024)
8. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S et al.: Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* May 19, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.05.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005)