

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

25. Mai 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Niraparib
(erneute Nutzenbewertung, nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 3. Mai 2021
Vorgangsnummer 2021-02-01-D-643
IQWiG Bericht Nr. 1094

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

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Niraparib (Zejula®) ist einer von drei zugelassenen PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Niraparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei rezidierten Patientinnen mit gering differenziertem, serösem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, d. h. eine komplette oder partielle Remission erreicht haben. Im vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-496) mit Beschlussfassung vom 2. April 2020 war eine Befristung bis zum 1. Februar 2021 beschlossen worden. Das jetzige Verfahren wird nach Ablauf der Befristung durchgeführt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Der von uns im Folgenden verwendete Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.

Unsere Anmerkungen sind:

- ZVT bei behandlungsfähigen Patientinnen ist Olaparib.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms. Zwischenzeitlich liegen auch Daten NORA vor, einer zweiten in China durchgeführten Studie, in der ebenfalls Niraparib versus Placebo randomisiert wurde.
- Niraparib führte in NOVA und in NORA zu einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio zwischen 0,27 und 0,45. Darüber hinaus führte Niraparib zu einer deutlichen Verlängerung der TWiST (Time without Toxicity and Symptoms). Das ist vor allem in der Rezidivsituation sehr patientenrelevant.
- Niraparib führte weder in NOVA noch in NORA zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, allerdings sind die Daten in NORA noch unreif. Ein möglicher Einfluss der Postprogressionstherapie mit PARP-Inhibitoren im Kontrollarm von NOVA kann aufgrund unvollständiger Dokumentation der Umstellung auf während der Dauer der NOVA Studie zugelassenen PARPi und Abbruch der Teilnahme sowie fehlende Datenerhebung nicht belegt werden. Das Gesamtüberleben war lediglich ein sekundärer Endpunkt von NOVA und NORA.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen in NOVA lag bei 74,1%. Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen von Niraparib war hämatologisch und trat vor allem in der Anfangsphase der Therapie auf. In NORA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen nur bei 50,8%. Dieser Unterschied ist mutmaßlich auf die individualisierte, initial auch niedrigere Dosierung von Niraparib in NORA zurückzuführen.

Mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib sind jetzt drei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiertem, epitheliales Ovarialkarzinom, die erneut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint insgesamt vergleichbar.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch und meist mit erheblichen, zum Teil mit lebensbedrohlichen Symptomen assoziiert, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lassen sich aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte (zielgerichtete Therapien) die Ergebnisse der Patientinnen verbessern.

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

3. Stand des Wissens

Aufgrund der überragenden Bedeutung platinhaltiger Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platinsensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist daraufhin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist. Die Art der Rezidivbehandlung wird von weiteren Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit aber auch genetische Faktoren wie dem BRCA-Mutationsstatus und der zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren bestimmt. Bevacizumab ist in der Rezidivsituation als Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab zugelassen. Die Rate des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstdiagnose liegt etwa bei 80% in Deutschland, so dass für den Großteil der Patientinnen diese Therapie für die Rezidivsituation nicht zur Verfügung steht.

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

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

Eine Erweiterung der Therapieoptionen ergibt sich seit Ende 2014 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Olaparib war der erste zugelassene PARP-Inhibitor. Inzwischen stehen mit Niraparib und Rucaparib zwei weitere PARP-Inhibitoren für die EU zur Verfügung.

Für Olaparib zeigte sich 2018 nach ausreichend langer Beobachtungszeit eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu beobachtendem Verhalten. In der erneuten Nutzenbewertung wurde für Olaparib in dieser Indikation vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgelegt.

Niraparib ist ein niedermolekularer PARP-Inhibitor. Er hemmt PARP-1 und -2 selektiv sowohl in BRCA1/2–mutierten als auch in Zelllinien ohne BRCA1/2-Mutationen.

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

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

Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3], Dossier	Niraparib	alle	Placebo	Niraparib	553	5,4 vs 11,0 0,44 p < 0,0001	37,1 vs 35,6 1,01 n. s. ⁹
		gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	41,6 ⁸ vs 43,6 0,93 n. s.
		non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,9 vs 9,3 0,45 p < 0,001	31,1 vs 36,5 1,10 n. s.
Wu, 2021 [4]		alle	Placebo	Niraparib	265	5,4 vs 18,3 0,32 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,64 n. s.
Ledermann [5, 6, 7]	Olaparib	alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,021
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,021
Coleman [8]	Rucaparib	alle	Placebo	Rucaparib	564	5,4 vs 10,8 0,36 p < 0,0001	n.e. vs 29,6 0,88 n. s.
		mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Rucaparib	196	5,4 vs 16,6 0,23 p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch), non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Niraparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht unserem Vorgehen. Aufgrund der zwischenzeitlich publizierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit liegen für Olaparib die besten Ergebnisse vor.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ENGOT-OV16/NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, abgekürzt NOVA. Die Patientinnen wurden in 2 Gruppen kategorisiert:

- gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 in Keimbahnkonfiguration (germline)
- non-gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 nicht in Keimbahnkonfiguration (non-germline)

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journal publiziert [3, 9-12].

Datenschnitt für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit war der 1. Oktober 2020.

Zwischenzeitlich wurden auch die Daten einer zweiten randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Niraparib in dieser Indikation publiziert, der in China durchgeführten NORA-Studie [4]. Diese Daten sind auch Gegenstand des Dossiers, sowohl einzeln als auch in einer Metaanalyse. Auch in NORA erfolgte die Randomisierung 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Hier wurde keine Differenzierung nach dem genetischen Status vorgenommen. Ein wesentlicher Unterschied in NORA bestand darin, dass die initiale Dosierung von Niraparib individualisiert erfolgte.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. In NOVA wurde zwischenzeitlich der Median der Gesamtüberlebenszeit erreicht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Ein kritischer Punkt bei der NOVA-Studie ist die Postprogressionstherapie. Ein substanzieller Teil der Patientinnen im Placebo-Arm erhielt PARP-Inhibitoren im Progress. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt dies bei seinen Berechnungen in Form einer IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting)-Analyse. Allerdings wurde die Postprogressionstherapie in NOVA nicht systematisch erfasst. Entsprechend fehlt auch im Dossier eine detaillierte Auflistung. Für einige Patientinnen liegen Informationen zum Einsatz von PARP-Inhibitoren vor, für die fehlenden Daten wurde eine mathematische Korrektur durchgeführt.

Die Berechnung von Unterschieden in der Gesamtüberlebenszeit nach dem BRCA-Status zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das progressionsfreie Überleben ist patientenrelevanter Endpunkt beim Ovarialkarzinom, da ein Rezidiv und eine Progression meist mit erheblichen Symptomen, wie Aszites, Pleuraergüssen, Subileus und Ileus assoziiert ist und eine unmittelbare zytostatische Therapie mit erheblichem, negativem Einfluss auf die Lebensqualität assoziiert ist. Die Analyse mit dem TWiST-Score beschreibt dies sehr gut.

Sowohl in der gBRCA- als auch in der non-gBRCA-Kohorte fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib.

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist unabhängig von der Qualität der Remission nach der Induktionstherapie [9].

Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Diese waren sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei beiden Zielgrößen und in beiden Studienkohorten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib.

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

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

Zwischenzeitlich liegt auch eine Analyse der Time without Symptoms or Toxicity (TWiST) vor [10]. Sie ist ein Maß für die Zeit, innerhalb die Patienten keine Progression und keine Toxizität erlebt. In der gBRCAmut-Kohorte wiesen die Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von **3,83** vs **0,88** Jahren im Placebo-Arm auf, in der non-gBRCAmut-Kohorte von **2,46** vs **0,02** Jahren [9].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In NOVA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 74,1% in den Niraparib-Armen versus 22,9% in den Placebo-Armen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Placebo ist hoch und weist auf die hohe Belastung durch die vorangehende Chemotherapie und die Erkrankung hin. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (33,8%), Anämie (25,3%), Neutropenie (19,6%), Fatigue (8,2%), Hypertonie (8,2%) und Übelkeit (3,0%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 14,7% im Niraparib- und bei 2,2% im Placebo-Arm.

In der Langzeit-Analyse in Rahmen der NOVA Studie wurde das Auftreten der Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie gezeigt. Dank zeitnaher Behebung der Nebenwirkungen sind diese als temporär zu betrachten. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen dem Gewicht (<77 kg), den Thrombozytenwerten (<150.000/ μ l) und einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen gezeigt (RADAR). Die Individualisierung der Anfangsdosis führt bei diesen Patientinnen zur Reduktion der Nebenwirkungen (NORA, PRIMA).

Eine zwischenzeitlich publizierte Subgruppen-Analyse zeigte, dass die Niraparib-Therapie auch bei Patientinnen im Alter >70 Jahren sicher ist [12].

In NORA lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 nur bei 50,8% im Niraparib-Arm versus 19,3% im Placebo-Arm. Diese niedrigere Rate ist mutmaßlich auf die individualisierte Dosierung des PARP-Inhibitors zurückzuführen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt ein methodischer Ansatz zur Auswertung von Parametern wie progressionsfreies Überleben von sehr langer Dauer oder von TWiST. Der Bericht des IQWiG wurde ohne ärztliche Experten und ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Datenlage zu Niraparib bei Patientinnen im Rezidiv eines metastasierten Ovarialkarzinoms und gutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie hat sich seit der letzten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Niraparib führt bei Patientinnen mit und ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation zu einer sehr deutlichen und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Erfreulicherweise liegen inzwischen weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie vor. Sie zeigen, dass auch die Zeit ohne Symptome und Toxizität (TWiST) unter Niraparib um ein Mehrfaches gegenüber dem Kontrollarm verlängert wird [10]. Das progressionsfreie Überleben ist beim Ovarialkarzinom ein wissenschaftlich und klinisch relevanter Endpunkt, da die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Allgemeinen mit einer besseren Symptomkontrolle, wie Aszites, Subileus, Ileus und Schmerzen assoziiert ist. Diese Symptome haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Auch nach längerer Nachbeobachtungszeit führte Niraparib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Umfassende Daten zu den Folgetherapien nach Krankheitsprogress werden im Dossier nicht vorgelegt und waren in ihrem Einsatz und ihrer Art nicht definiert. Ansätze zur Integration des Einsatzes von PARP-Inhibitoren im Kontrollarm (Crossover) sind aufgrund der nicht unvollständig erhobenen Daten wenig aussagekräftig.

Wir haben für Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt drei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Damit hat sich das Therapiespektrum für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv erheblich verbessert.


7. Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, März 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html>
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375:2154-2164, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310)
4. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT et al.: Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 32:512-521, 2021. DOI: [10.1016/jannonc.2020.12.018](https://doi.org/10.1016/jannonc.2020.12.018)
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1579-1589, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)

8. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al.: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390 :1949-1961, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6)
9. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 37:2968-2973, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.02238](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02238)
10. Matulonis UA, Walter L, Notttrup TJ et al.: Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 37:3183-3191, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00917](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00917)
11. Mirza RM, Benigno B, Dorum A et al.: Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 159:442-448, 2020. DOI: [10.1016/j.ygyno.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.006)
12. Fabbro M, Moore KN, Dørum A et al.: Efficacy and Safety of Niraparib as Maintenance Treatment in Older Patients (≥ 70 Years) With Recurrent Ovarian Cancer: Results From the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Gynecol Oncol* 152:560-567, 2019. DOI: [10.1016/j.ygyno.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.009)
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

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

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



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



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehouli
Vorsitzender