



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. April 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V  
  
Olaparib  
(neues Anwendungsgebiet, Pankreaskarzinom, Erhaltungstherapie)**

veröffentlicht am 15. März 2021

Vorgangsnummer 2020-12-01-D-581

IQWiG Bericht Nr. 1078

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

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung der Kombination Olaparib (Lynparza®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Olaparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von Patient\*innen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	abwartendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	geringerer Zusatznutzen	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Leitlinien und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist POLO, eine prospektive, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 3:2 Randomisierung zugunsten des Olaparib-Arms. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit Nachweis einer gBRCA1/2-Mutation ohne Progress unter einer platinhaltigen Induktionstherapie.
- Olaparib führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs 3,8 Monate; Median 3,6 Monate; HR 0,53; p = 0,004) und zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie.
- Olaparib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das wurde auch in der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit vom 1. Juli 2020 bestätigt. Allerdings zeigte sich eine deutlich höhere Zahl von Langzeitüberlebenden im Olaparib-Arm (33,9 vs 17,8% nach 36 Monaten).
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Substanzklassenspektrum von PARP-Inhibitoren. In allen Schweregraden ist die Nebenwirkungsrate gegenüber dem Placebo-Arm erhöht.
- Die Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome zeigen wenige signifikante Veränderungen, subjektiv belastend unter Olaparib sind Übelkeit und Erbrechen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

In der frühen Nutzenbewertung ist Olaparib das erste neue Arzneimittel für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas. Es führt in der Subgruppe von Patient\*innen mit gBRCA1/2-Mutationen zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Da die Gesamtprognose der Patient\*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom extrem schlecht ist, kommt diesen Verbesserungen der Prognose eine besondere Bedeutung zu. Dieser Fortschritt wird auch von den behandelnden Ärzt\*innen als Durchbruch erlebt.

In der klinischen Situation entscheiden die Patient\*innen individuell darüber, ob der mögliche Nutzen (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens) den möglichen Schaden (Nebenwirkungen) aufwiegt. Olaparib soll den Patient\*innen angeboten werden. Die Aufklärung soll umfassend sein, und den Aspekt einer hereditären Karzinombelastung beinhalten.

## 2. Einleitung

Das Pankreaskarzinom (Adenokarzinom des Pankreas) steht bei Frauen an sechster, bei Männern an zehnter Stelle der häufigsten, neu aufgetretenen Krebserkrankungen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren, Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken [2]. Etwa 70% der Karzinome sind im Pankreaskopf lokalisiert.

Bisher gibt es keine wirksamen Früherkennungsmaßnahmen, auch nicht bei Risikopersonen.

Therapie und Prognose des Pankreaskarzinoms sind abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose. Beim lokal begrenzten Pankreaskarzinom steht die Operation an erster Stelle. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die Überlebensraten. Bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen kann versucht werden, durch eine primär medikamentöse Tumorthherapie den Status einer resektablen Erkrankung zu erreichen.

Das Adenokarzinom des Pankreas gehört zu den Malignomen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms haben bisher nur in kleinen Subgruppen zu einer Senkung der Sterblichkeit geführt [3, 4].

## 3. Stand des Wissens

Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei Patient\*innen mit Fernmetastasen hat die Therapie keinen kurativen Anspruch. Ziele sind die Linderung von Symptomen und der Verlängerung der Überlebenszeit. In der medikamentösen Therapie sind vor allem Zytostatika wirksam.

Eine Chemotherapie sollte unmittelbar nach Nachweis eines histologisch gesicherten metastasierten Pankreaskarzinoms festgelegt werden. Die Dauer der Therapie und die Sequenz richtet sich nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.

Chemotherapie führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verbesserung der Lebensqualität [5]. Sie sollte zeitnah bei Feststellung der Inoperabilität oder beim Nachweis von Metastasen begonnen werden.

Bis zum Jahr 2010 war die Therapie mit Gemcitabin der alleinige Standard. Die Remissionsraten liegen in den meisten großen klinischen Studien zwischen 5 und 10 %. Auch Patient\*innen, die Remissionskriterien nicht erfüllen, können klinisch durch eine Symptomlinderung profitieren.

Seit 2011 bzw. 2013 stehen für Patient\*innen mit einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand die Kombinationschemotherapien FOLFIRINOX und Gemcitabin plus nab-Paclitaxel zur Verfügung [6, 7]. Sie haben jeweils gegenüber Gemcitabin eine deutliche Verbesserung der Überlebenwahrscheinlichkeit gezeigt. Die Ansprechraten liegen in randomisierten Studien zwischen 23 und 32%, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei 5-6 Monaten, die medianen Gesamtüberlebenszeiten bei 9-12 Monaten [6, 7].

Eine Vielzahl von weiteren Substanzen wurde in Kombinationen mit Gemcitabin getestet. Dadurch können etwas höhere Remissionsraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden. Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist möglich, der zeitliche Gewinn ist aber gering. Hierzu gehört der EGFR-Inhibitor Erlotinib.

Ein neuer Ansatz ist die gezielte Therapie bei molekular definierten Subgruppen. Das Pankreaskarzinom ist genetisch gut charakterisiert und zeigte eine große Heterogenität. Bisher sind keine gezielten Arzneimittel auf der Basis prädiktiver Marker zugelassen.

Personen mit BRCA1/2 Mutationen haben ein 2-6fach erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Das Risiko ist höher für Träger von BRCA2-Mutationen. Die Inzidenz von gBRCA1/2-Mutationen beim neu diagnostizierten Adenokarzinom des Pankreas beträgt bis zu 4-7% [8]. Retrospektive Daten zeigen im fortgeschrittenen Stadium ohne systemische Behandlung eine ungünstige Prognose, deuten aber auf ein besseres Ansprechen auf Platin-haltige Chemotherapie hin [9, 10].

Olaparib war der erste zugelassene, orale, niedermolekulare PARP-Inhibitor.

Daten zur Wirksamkeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Medikamentöse Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patient\*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas nach Ansprechen auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )
Golan, 2019 [11, 12]	gBRCA1/2 mut, kein Progress unter platinhaltiger Che- motherapie	Placebo	Olaparib	154	3,8 vs 7,4 <sup>6</sup> 0,53 <sup>7</sup> p = 0,0038	19,2 <sup>8</sup> vs 19,0 0,83 p = 0,3487

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> gBRCA1/2 mut – Keimbahnmutationen von BRCA1 oder 2 mutiert; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Olaparib von der FDA im Dezember 2019 und von der EMA im Juli 2020 für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Olaparib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat abwartendes Verhalten als ZVT festgelegt. Das entspricht den Leitlinien der Fachgesellschaften.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist POLO, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patient\*innen, bei denen vor Studieneinschluss eine gBRCA-Mutation nachweisbar war, und die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Die Randomisierung erfolgte 3:2 zugunsten des Olaparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

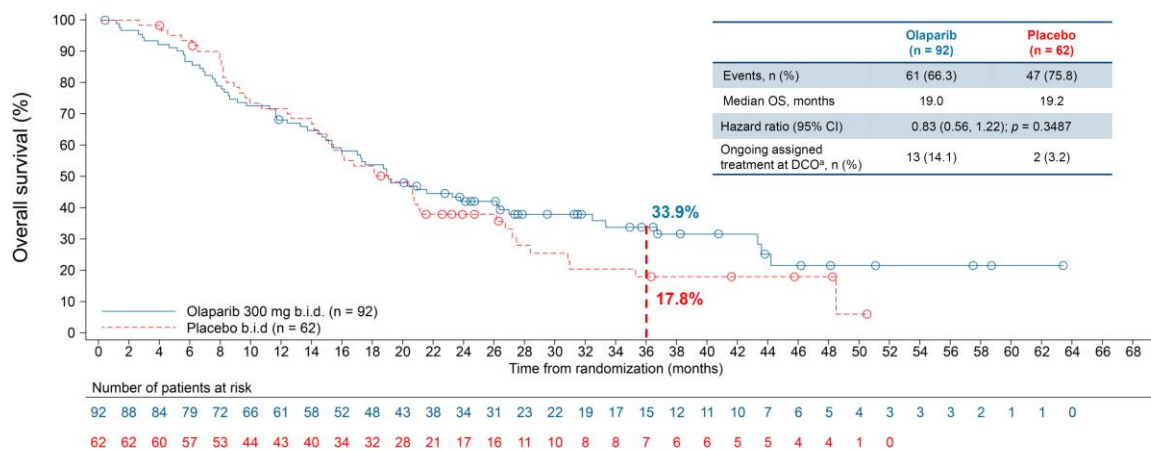
Datenschnitt für das Dossier war der 15. Januar 2019. Darüber hinaus liegen inzwischen die Daten der finalen OS-Analyse vom 1. Juli 2020 vor [11].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

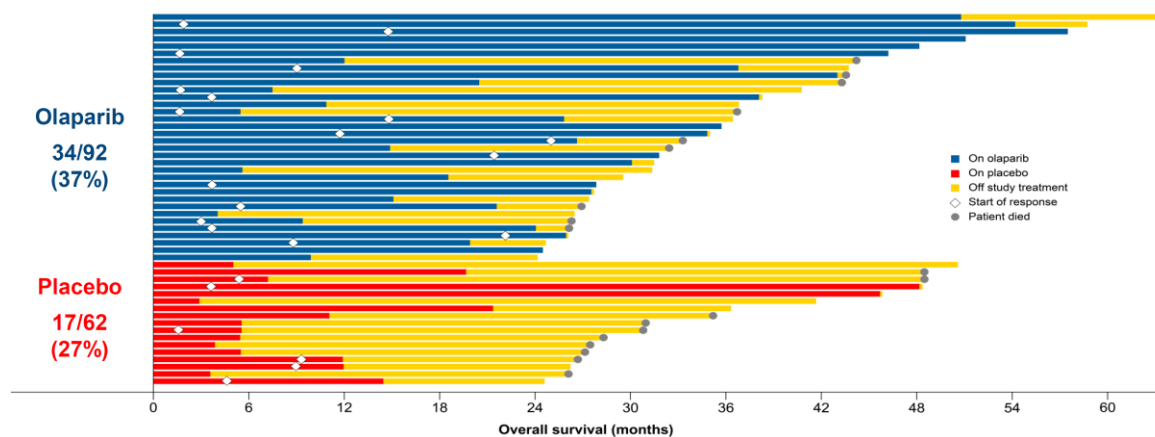
Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient\*innen metastasiertem Pankreaskarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt vom Januar 2019 fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. In der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied signifikant zugunsten des Olaparib-Arms, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit in der POLO-Studie [12]**

Die mediane Überlebenszeit liegt deutlich oberhalb der Ergebnisse anderer Studien zur medikamentösen Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom. Dies reflektiert die Selektion auf Patient\*innen mit Nachweis einer gBRCA1/2-Mutation und die Begrenzung auf Patient\*innen ohne Progress unter platinhaltiger Induktionstherapie.

Nach 3 Jahren zeigt sich ein deutlich höherer Anteil von Langzeitüberlebenden im Olaparib-Arm mit 33,9 vs 17,8%. Auch bei Analyse der Patient\*innen mit einer Überlebenszeit >2 Jahre zeigt sich deutlich der Einfluss der Einnahme von Olaparib, siehe Abbildung 3.

**Abbildung 3: Analyse der Langzeitüberlebenden (>2 Jahre) in der POLO-Studie [11]**

16 der 64 Patient\*innen im Kontrollarm erhielten Olaparib bei Krankheitsprogress (25,8%). Das kann einen Einfluss auf die Auswertung dahingehend haben, dass der Einfluss von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.

#### 4. 3. 2. Morbidität

##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Zeit bis zur nächsten Therapie

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied mit 7,4 vs 3,8 Monaten zugunsten von Olaparib mit einem Unterschied im Median von 3,6 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,53.

In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert. Hier zeigte sich zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse ein deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit 16,9 vs 9,3 Monaten (Median 7,3 Monate; HR 0,69;  $p = 0,0613$ ) [12].

Auch die Rate kompletter Remissionen wurde durch Olaparib mit 14,7% gegenüber 0% in der Placebogruppe gesteigert.

Die Zeit bis zur nächsten Therapie (TFST) ist signifikant länger im Olaparib- als im Placebo-Arm mit 9,0 vs 5,4 Monaten (Median 3,6 Monaten; HR 0,44;  $p < 0,0001$ ).

#### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität (QoL) / Patient-Reported Outcome**

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im EORTC-QLQ-C30 bei Übelkeit/Erbrechen signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib. In EORTC-QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einschränkend muss festgehalten werden, dass diese Instrumente nicht für die Erfassung von QoL in der Situation der kontrollierten, sich in einer Remission befindlichen Erkrankung validiert sind. Ein zweiter Schwachpunkt der QLQ-Analyse ist, dass Patient\*innen lediglich bis zur Progression verfolgt und evaluiert worden sind. Über die Therapiedauer hinausgehende Effekte können so nicht dokumentiert werden.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 40% im Olaparib-Arm versus 23% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (11%), Fatigue (5%), Appetitlosigkeit (3%) und Erbrechen (1%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 5% im Olaparib- versus 1% im Kontroll-Arm.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patient\*innen erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG-Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen.

### **5. Klinische Bewertung des Nutzens**

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

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib Erhaltungstherapie: 3

### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Das Pankreaskarzinom gehört zu den Neoplasien mit dem höchsten ungedeckten medizinischen Bedarf. Neue Behandlungsansätze sind dringend erforderlich.

Einer dieser Ansätze ist die gezielte Therapie mit PARP-Inhibitoren. Sie sind wirksam bei Patient\*innen mit Defekten der homologen DNS-Rekombination (HRD), insbesondere bei Patient\*innen mit BRCA1/2-Mutationen. PARP-Inhibitoren wie Olaparib sind inzwischen fester Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Olaparib ist ebenfalls zugelassen beim HER2-Mammakarzinom und beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom, jeweils bei Patient\*innen mit Nachweis einer BRCA1/2-Mutation.

Patient\*innen mit einer Keimbahnmutation von BRCA1 oder BRCA2 haben ein erhöhtes Risiko, auch an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Das Risiko betrifft insbesondere Patient\*innen mit einer BRCA2-Mutation.

Das Konzept der POLO-Studie orientiert sich am Konzept der Studien zu PARPi beim Ovarialkarzinom. Bei Patient\*innen ohne Progress unter einer platinhaltige Induktionstherapie wurde Olaparib versus Placebo randomisiert. Das Durchschnittsalter der Patient\*innen lag mit 57 Jahren deutlich unter dem Altersmedian aller Patient\*innen mit Adenokarzinom des Pankreas. Olaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Bemerkenswert ist allerdings, dass bei einem Teil der Patient\*innen hierdurch eine deutliche Veränderung der sonst kurzfristig infausten Prognose erzielt werden kann: Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit 33,9 gegenüber 17,8% fast verdoppelt. Dies bedeutet, dass ein Drittel der Patient\*innen nach 3 Jahren noch lebt – eine deutliche Verbesserung gegenüber der bei der Tumorentität gewohnten Überlebensprognose.

Auch zeigte sich keine Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Übelkeit und Erbrechen verschlechterten die Überlebenszeit.

Wie gehen wir mit den Daten um? Entscheidend ist das initiale, umfassende Gespräch mit den betroffenen Patient\*innen. Das Gespräch, in der Regel sind es auch mehrere Gespräche, soll diese Inhalte beinhalten:

- Art der Erkrankung
- Prognose der Erkrankung
- Möglichkeit von vererbten BRCA-Keimbahnmutationen und BRCA-assoziierten Krebserkrankungen beim Indexpatienten und der Familie
- Option einer Erhaltungstherapie mit Olaparib unter Abwägung von Nutzen (Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit) und Schaden (Nebenwirkungen)

Daraus leitet sich das weitere Vorgehen ab. Bei Zustimmung sollten Patient\*innen im Alter <50 Jahre oder solche mit einer familiären Belastung durch BRCA-assoziierte Tumorerkrankungen wie Ovarial-, Mamma-, Prostata- oder Pankreaskarzinom primär einer Humangenetischen Beratung zugeführt werden.

Patient\*innen >50 Jahre mit negativer Familienanamnese und ohne bisherige Durchführung einer primären NGS Diagnostik aus dem Tumorgewebe sollten innerhalb von 4 Monaten nach Therapiebeginn Zugang zur BRCA Diagnostik erhalten, wenn sie für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind und zumindest eine Stabilisierung des Krankheitsbildes erleben. Sollte keine Platin-basierte Erstlinientherapie bisher durchgeführt worden sein und der Nachweis einer BRCA-Mutation gegeben ist, dann sollte bei einem weiteren Progress die Therapie auf eine Platin-basierte Chemotherapie umgestellt werden.

Mit Olaparib steht jetzt eine zugelassene Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie des metastasierte Pankreaskarzinom für die kleine Gruppe der Patient\*innen mit gBRCA1/2 Mutation zur Verfügung.

## 7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Ying H, Dey P, Yao W et al.: Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 30:355-385, 2016. DOI: [10.1101/gad.275776.115](https://doi.org/10.1101/gad.275776.115)
3. Oettle H et al.: Pankreaskarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Krebsgesellschaft: Exokrines Pankreaskarzinom 2013, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-010OL.html>
5. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al.: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600. PMID: [8879373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/)
6. Von Hoff D, Ervin T, Arena FP et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691-1703, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369)
7. Conroy T, Desseigne F, Ychoux M et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817-1825, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923)
8. Holter S, Borgida A, Dodd A et al.: Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 33:3124-3129, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.7401](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7401)
9. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al.: Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 111:1132-1138, 2014. DOI: [10.1038/bjc.2014.418](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418)
10. Blair AB, Groot VP, Gemenetzis G et al.: BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 226:630-637, 2018. DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021)
11. Golan T, Hammel P, Reni M et al.: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 381:317-327, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387)
12. Golan T, Hammel P, Reni M et al.: Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. ASCO GI 2021 (Abstract). *J Clin Oncol* 39, suppl. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.378](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.378)
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 in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg, Asklepios Klinik Altona, Hamburg), Prof. Dr. Helmut Oettle (Praxis und Tagesklinik Friedrichshafen), Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick (Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum), Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Jens Siveke (Westdeutsches Tumorzentrum, Translationale Onkologie, Schwerpunkt Thorale und Viszerale Onkologie, Essen) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen