

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren für Version 6

Version 6.0 – Oktober 2024
AWMF-Registernummer: 032-035OL

Leitlinienreport

Inhalt

1.	Informationen zum Leitlinienreport.....	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Verwendete Abkürzungen	5
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	7
2.1.	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten	7
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	7
4.	Aktualisierung der Fragestellungen	7
5.	Methodisches Vorgehen	13
5.1.	Systematische Literaturrecherchen.....	13
5.1.1.	Suche und Auswahl der Evidenz	13
5.1.2.	Bewertung der Evidenz.....	15
5.1.3.	Extraktion in Evidenztabelle	16
5.2.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	16
5.2.1.	Empfehlungsgraduierung	16
5.2.2.	Konsensuskonferenz.....	17
6.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren	19
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	19
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	19

9.	Verbreitung und Implementierung	20
10.	Anlagen	21
10.1.	Recherchen der Aktualisierung	21
10.1.1.	RCT chirurgische Rezidivtherapie	21
10.2.	Evidenztabelle	23
10.2.1.	DESKTOP III	23
10.2.2.	SOC-1	26
10.2.3.	GSK 1120212	30
10.3.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	34
10.4.	Ergebnisse des Konsultationsverfahrens	57
11.	Tabellenverzeichnis	114
12.	Literaturverzeichnis	115

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie im Jahr 2022-2023 zur Erstellung der Version 6. Entsprechende Dokumente zur Erstellung der vorherigen Versionen kann unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> eingesehen werden.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Uwe Wagner, Alexander Reuß

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

E-Mail: leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

Internet: www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Leitlinienreport Version 6.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport der S3-Leitlinie, die als Langversion, Kurzversion sowie als Laienversion (Patientenleitlinie) zur Verfügung steht. Alle Dokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>)
- AWMF (<http://awmf.org>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
BMI	Body mass index
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
CT	Computertomographie
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HBOC	hereditary breast ovarian cancer syndrome
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HT	Hormonersatztherapie
IP	Intraperitoneal
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzung	Bedeutung
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OC	Ovarian Cancer
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USPSTF	US Preventive Services Task Force
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten

Die Ziele der S3-Leitlinie, die Adressaten sowie die bearbeiteten Fragestellungen sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben. Dort sind außerdem die Gültigkeitsdauer und Angaben zum Aktualisierungsverfahren aufgeführt.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt. Die Mitglieder der AG Qualitätsindikatoren sind in Kapitel 6 aufgeführt.

4. Aktualisierung der Fragestellungen

Die bestehenden Schlüsselfragen behalten weiterhin ihre Gültigkeit.

Die beteiligten Fachexpert*innen wurde bezüglich der Gültigkeit und Aktualität zu Beginn des Aktualisierungsprozesses strukturiert über die Rückmeldeplattform des Leitlinienprogramms befragt. Als priorisierte Themen des Updates wurde das Kapitel zur Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren (Bearbeitung im Expertenkonsens) sowie das Thema chirurgische Rezidivtherapie (Systematische Recherche) identifiziert. Während des Aktualisierungsprozesses wurde aufgrund der Publikation der GSK 1120212 – Studie eine Fragestellung zu Trametinib ergänzt. Hierzu wurde zwar eine Bewertung der Studie nach GRADE vorgenommen, aber keine systematische Recherche durchgeführt (Bearbeitung im Expertenkonsens).

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie

Fragestellungen der S3-Leitlinie
Themenkomplex I: Früherkennung und Diagnostik
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?
Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?
Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinoms (Sens. Spez, PPV)?

Primärsituation: Gibt es einen Algorithmus für die präoperative Diagnostik bei V.a. Ovarialkarzinom/ Adnextumor?

Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumoresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?

Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)?

Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren

Wie hoch ist das Risiko einer hereditären Erkrankung bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom

Welche Maßnahmen stellen eine effektive Methode zur Senkung der Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms dar?

Beeinflussen orale Kontrazeptiva und Sterilisatoren das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflusst eine HT in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflussen Menarche- und Menopausealter das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflusst der Body Mass Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko?

Themenkomplex III: Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Umfassende Überarbeitung im Rahmen der Version 6

Wie sollte die morphologische Aufarbeitung erfolgen?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Welche Angaben sollte der Befundbericht beinhalten

Wie sollte die Bearbeitung von Tuben bei prophylaktischer oder opportunistischer Salpingektomie erfolgen?

Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll? Explizit: Chemosensitivitäts-testung/Gene Arrays Typing/Grading/HR-Defizienz?

Themenkomplex IV: Operative Therapie

Wie hoch ist das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC)?

Frühes OC: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten?

Frühes OC: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?

Frühes OC: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?

Frühes OC: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren?

Fortgeschrittenes OC: Welches Ziel hat die operative Therapie?

Fortgeschrittenes OC: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen?

Fortgeschrittenes OC: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?

Fortgeschrittenes OC: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?

Fortgeschrittenes OC: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Fortgeschrittenes OC: Soll bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten eine Lymphonodektomie durchgeführt werden?

Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie

Frühes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen (z.B. histologischer Typ, Grading, Stagingqualität, etc.) von Pat. Die mehr oder weniger oder gar nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

Frühes Ovarialkarzinom: Was ist die optimale Therapie (Substanzen, Mono- oder Kombination, Dauer der Therapie)?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n) (Substanzen, Applikationswege ((intravenös, intraperitoneal incl. HIPEC)), Therapiedauer, etc.)?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen von Patientinnen (z.B. histol. Typ, Grading, Tumorstadium etc.), die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring (z.B. CA 125, Lebensqualität, Patient reported outcome, etc.)?

Themenkomplex VI: Rezidivtherapie

Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?

Welche Standardtherapien in Abhängigkeit der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?

Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?

Umfassende Überarbeitung im Rahmen der Version 6

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie bei Rezidiven?

Wie ist das Vorgehen beim Vorliegen einer BRCA-Mutation

Wie stellt sich eine palliativmedizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar? Welche palliativmedizinischen Therapieansätze können bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss sinnvoll sein?

Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation

Welche Maßnahmen der Rehabilitation sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?

Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?

Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?

Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv?

Betreuung/Bedürfnisse/Familienarbeit Langzeitüberlebender (Survivorship)?

Wann ist der richtige Zeitpunkt zum Einsatz der Palliativmedizin?

Gibt es spezifischen Bedarf und „Symptomcluster“ die relevant sind für die Therapie des Ovarialcarcinoms in der Palliativsituation?

Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT)

Wie sind BOT definiert?

Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?

Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt)?

Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

Themenkomplex IX: Nicht-epitheliale Ovarial-Malignome

Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren?

Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimstrangstromatumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?

Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimstrangstromatumoren?

Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimzelltumoren?

Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimzelltumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?

Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimzelltumoren?

Welche Besonderheiten hat die Nachsorge bei nicht-epithelialen Ovarial-Malignomen?

Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement

Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung des Ovarialkarzinoms notwendig?

Welche Qualitätsparameter können zur Beurteilung des Operationserfolgs heran-gezogen werden?

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Systematische Literaturrecherchen

5.1.1. Suche und Auswahl der Evidenz

Im Juni 2022 erfolgte eine Aktualisierung der systemischen Literaturrecherchen in Medline (via Pubmed). Für die Aktualisierungsrecherchen wurden die Suchstrings der ursprünglichen Recherche verwendet und nur bezüglich des Recherchedatums angepasst. Hierbei wurde vorwiegend nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht. Der Suchzeitraum für diese Recherche war 01.05.2020-31.5.2022.

Weiterhin konnten durch das Redaktionsteam sowie die Arbeitsgruppen weitere Artikel per Handsuche hinzugefügt werden. Die verwendeten Suchen sind in Kapitel [10.1](#) aufgeführt.

Die resultierenden Suchtreffer wurden mit einer ID versehen und als Zusammenstellung aus Titel und Abstract-Files an das Redaktionsteam zur Durchsicht weitergeleitet. Sich überschneidende Literaturstellen zwischen Fragenstellungen wurden mit Verweis auf die jeweils anderen Fragestellungen gekennzeichnet. Die Resultate der Literatursuche jeder Schlüsselfrage wurden unabhängig von jeweils zwei Klinikern des Redaktionsteams auf Tauglichkeit geprüft, die sich jeweils für die Aufnahme bzw. den Ausschluss des jeweiligen Artikels für die weitere Verwendung entschieden. Gründe für die Ablehnung einer Literaturstelle wurden nach folgenden Kategorien aufgeschlüsselt:

- LoE = Studie hat nicht das erforderliche Evidenzlevel
- Ind = falsche Indikation
- Pop = falsche Population
- Lab = Laborstudie
- oth = sonstige

(Mehrfachwahlen waren möglich)

Für jede Fragestellung wurde vor Durchsicht ein Grenzwert bzgl. der Evidenzklassifikation (LoE, siehe [2](#)) festgelegt.

Weiterhin wurde vermerkt, ob eine Literaturstelle Relevanz für eine weitere Schlüsselfrage besitzt. Anschließend wurden die Literatursuchen konsentiert. Stimmt bereits bei der ersten Durchsicht der Kliniker gegen oder für den Artikel, wurde die jeweilige Literatur sofort aus-/eingeschlossen. In Fällen nur einer Zustimmung berieten sich die Kliniker über den Aus-/Einschluss des jeweiligen Artikels. Weiterhin stimmten sie über evtl. abweichende Zuordnungen zu den Schlüsselfragen und die per Handsuche ergänzten Artikel ab. Im Anschluss an das Titel-/Abstractscreening wurde die eingeschlossene Literatur in eine zentrale Literaturdatenbank übernommen und die entsprechende Primärliteratur angefordert. Diese Primärliteratur inkl. einer Listung der jeweiligen relevanten Abstracts zu den jeweiligen Schlüsselfragen wurde den Arbeitsgruppen über einen Passwortgeschützten FTP-Server zur Verfügung gestellt. Die abschließende Prüfung auf Vollständigkeit der

Literaturrecherchen innerhalb der Datenbanken erfolgte durch die Arbeitsgruppen. Weiterhin wurden Tabellen für die Bewertung der Primärliteratur erstellt. Hierfür wurden jeweils Formate für Interventions-, epidemiologische und diagnostische Studien erstellt.

5.1.2. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der ausgewählten Artikel dieser Aktualisierungsrunde erfolgte primär nach der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabelle abgebildet. In den Empfehlungskästen der betreffenden Empfehlungen wurde, um die Einheitlichkeit beizubehalten zusätzlich das entsprechende Level of Evidence des bislang verwendeten System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) angegeben. Aus Kontinuitätsgründen wurde dieses System bisher weitergeführt, obgleich es vom des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) selbst nicht mehr verwendet wird.

Tabelle 2: 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

5.1.3. Extraktion in Evidenztabellen

Die im Rahmen der Aktualisierung identifizierte Studien wurden entsprechend dem bisherigen Vorgehen in Evidenztabellen extrahiert.

Diese sind im Kapitel 10.2 aufgeführt.

5.2. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.2.1. Empfehlungsgraduierung

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

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

4. Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.
Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

5. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Dem Regelwerk der AWMF entsprechend erfolgte die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens. Dies erfolgte bei der Aktualisierung im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (siehe [5.2.2](#)) mit vorhergehender Online-Vorabstimmung der Empfehlungsentwürfe.

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.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

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

5.2.2. Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz der Aktualisierung 2022/23 fand am 29.06.2022 als Online-Meeting statt. Teilnehmer waren die gesamte Leitliniengruppe, das Redaktionsteam und die methodischen Begleiter des OL-Office in Person von Herrn Langer (OL-Office) und die Moderatoren Frau Dr. Nothacker, MPH (AWMF) und Dr. Follmann, MPH MSc (OL-Office).

Für die Durchführung des formalen Konsensusverfahrens wurden die Techniken der strukturierten Konsensuskonferenz eingesetzt. Die Abstimmungsprozesse wurden von einer neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren durchgeführt.

Die Konsentierung der Empfehlungen orientierte sich am Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator

- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare - Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und Bewertung der Stärke des Konsenses, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt werden konnte, wurden protokolliert und können beim Koordinator der Leitlinie angefragt werden.

Zur Klassifikation der Konsensstärke bei den Abstimmungen wurden die in [Tabelle 4](#) aufgeführte Kategorien verwendet.

Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmenden
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

6. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen dieser Aktualisierung wurden die Qualitätsindikatoren nicht einer formalen Überarbeitung unterzogen (letzte Aktualisierung fand für Version 5 statt).

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während der Aktualisierungsprozesses erfolgten methodischer Reviews durch das OL-Office und nach Abschluss der Konsentierung durch das AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde eine öffentliches Konsultationsverfahren durchgeführt und parallel die formale Zustimmung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Für das Konsultationsverfahren wurde die vorläufige Fassung der Leitlinie (Version 6.01) auf den Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF eingestellt. Kommentare zu dieser Fassung konnten vom 05.01.2024 – 02.02.2024 abgegeben werden.

Nach dem Ende der Konsultation wurden alle Kommentare pseudonymisiert in Tabellen strukturiert zusammengefasst und zunächst von dem Redaktionsteam gesichtet und Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren formuliert. Diese wurden anschließend von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert.

Die eingetroffenen Kommentare und der Umgang mit diesen sind in Kapitel 11.4 dargestellt.

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Bei der Aktualisierung der Leitlinie wurde der Umgang mit Interessenkonflikten wie in Version 3 und 4 fortgeführt. Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen Sachverhalte und Beziehungen (siehe [Tabelle 5](#)) wurden durch das Redaktionsteam bewertet. Hinsichtlich des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde die folgende Regel umgesetzt:

- Mitglieder mit Col mit geringer Relevanz übernehmen keine Leitungsfunktionen (z. B. Arbeitsgruppenleitung),
- Bei moderaten Interessenskonflikten erfolgte ein verblindeten Doppelabstimmung, d.h. das Abstimmungsergebnis wird dahingehend kontrolliert, ob die Beteiligung von Personen mit moderaten Interessenkonflikten das Ergebnis beeinflusst hätte. Ausschlaggebend für die Konsensstärke war das Ergebnis unter Ausschluss der Personen mit moderaten Interessenkonflikten.
- Mitglieder mit Col mit hoher Relevanz werden bei der Diskussion über spezifische Themen ausgeschlossen.

Für die Einschätzung der offengelegten Interessenkonflikte wurden die folgenden Kategorien verwendet:

0 = Keine Konflikte

1 = Col mit geringer Relevanz

2 = Col mit moderater Relevanz

3 = Col mit hoher Relevanz

Als Interessenkonflikt mit moderater Relevanz wurden jegliche finanzielle Verbindungen mit Herstellern von Produkten gewertet, die Gegenstand der Aktualisierung sind (in dieser Aktualisierung vorwiegend PARP-Inhibitoren betreffend).

Als Interessenkonflikt mit hoher Relevanz wurden sämtliche Sachverhalte gewertet, die auf Eigentümerinteressen (Patent, direkter Aktienbesitz) in Bezug auf die diskutierten Themen hinweisen.

9. Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung der Leitlinie erfolgt über die Publikation der Leitlinie inklusive der Laienversion (Patientenleitlinie). Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt. Darüber hinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der State-of the Art Meetings der AGO und eine Verbreitung in Sitzungsformaten der Jahrestagungen von DGGG und DKG.

Daneben werden im Rahmen der Zertifizierungsprozesse gynäkoonkologischer Krebszentren sowohl die Inhalte als auch die Erfüllung der Qualitätsindikatoren nachgefragt.

10. Anlagen

10.1. Recherchen der Aktualisierung

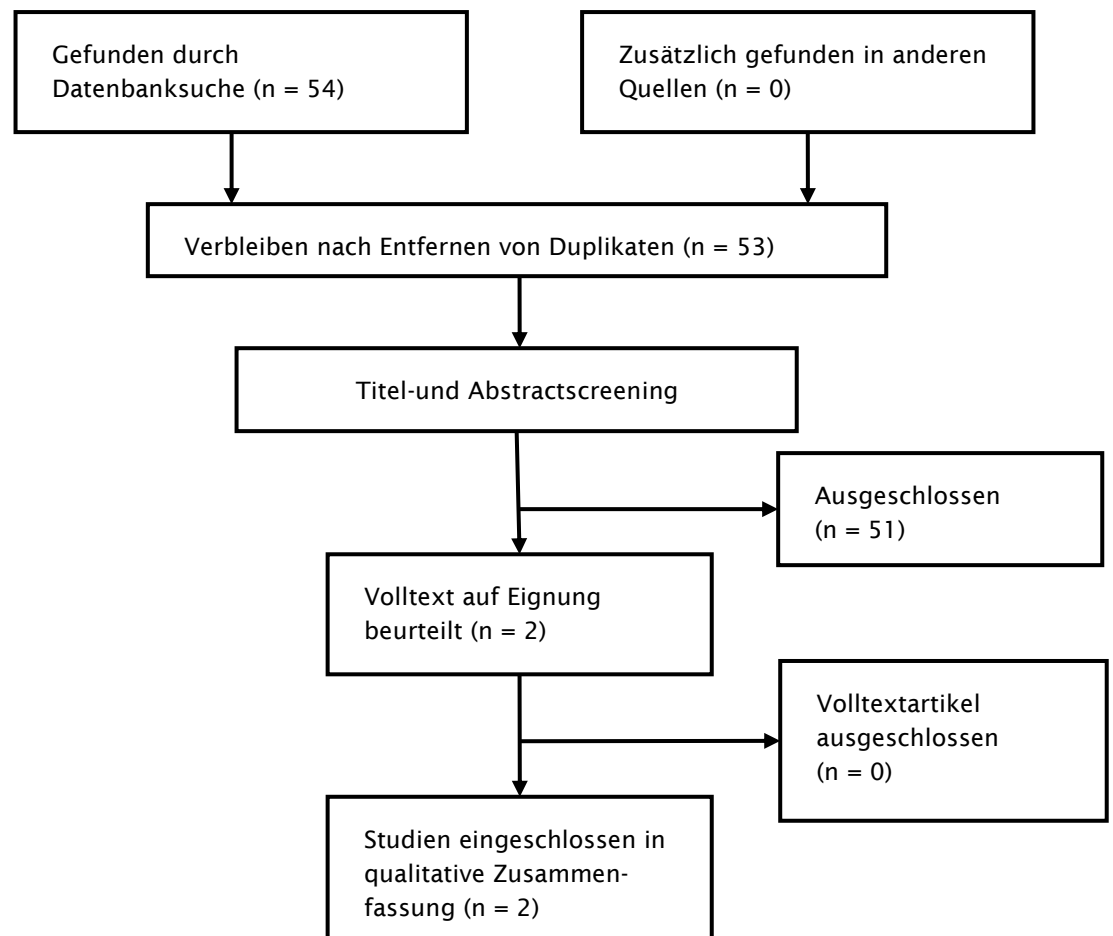
10.1.1. RCT chirurgische Rezidivtherapie

Verwendeter Suchstring:

Ovarian AND cancer AND (recurrent or relapse*) AND (randomised OR randomized) and (cytored*) AND ("2020/05/01"[PDAT] : "2022/05/31"[PDAT])

Treffer: initial - 54,
Eingeschlossen: 2 [\[8, 10\]](#)

PMID	Publikation	Thematik	Wo zitiert?
34874631	Harter et al [2]	Chirurgische Rezidivtherapie	Kapitel 9.3
33705695	Shi et al	Chirurgische Rezidivtherapie	Kapitel 9.3



10.2. Evidenztabellen

10.2.1. DESKTOP III

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.12: Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Kompletresektion sein.

Literaturreferenzen: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9]

A Randomized Multicenter Study to Compare the Efficacy of Additional Tumor Debulking Surgery vs Chemotherapy Alone in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NCT01166737)					
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
DESKTOP III AGO-OVAR OP.4 DESKTOP III	Randomized, Factorial Assignment, Not Applicable Open Label study	Patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer and a positive AGO-score (ECOG 0, ascites of less than 500 ml, complete resection at initial surgery)	Cytoreductive Surgery followed by chemotherapy (N=206) ¹	No Surgery - Chemotherapy only (N=201) ²	1. Primary: Overall survival 2. Secondary: Progression free survival 3. Secondary: Quality of Life measures with EORTC QLQ-C30 4. Secondary: Quality of Life measures with FACT-G 5. Secondary: Quality of Life measures with FACT-Ovarian Cancer
Levels of Evidence					
GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	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.			
1: Maximum effort cytoreductive surgery; 2: no surgery for recurrence					
a: Open Label Study					
Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer: Harter, P 2021. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. ; 385 (23): 2123-2131[*]					
Outcome	Cytoreductive Surgery followed by chemotherapy N=206	No Surgery - Chemotherapy only N=201	Effect Estimate		GRADE
Main Analysis: Cytoreductive Surgery vs. No Surgery - Chemotherapy only					
Dichotomous Outcomes					

OS - Time To Event	N=206	53.7 [46.8; 61.6]	N=201	46.0 [39.5; 52.6]	HR 0.75 [0.59; 0.96]; p=0.02		⊕⊕⊕⊕
Age							
<65	N=132		N=124		HR 0.84 [0.62; 1.16]		
≥65	N=74		N=77		HR 0.62 [0.41; 0.94]		
FIGO stage at first diagnosis							
I or II	N=44		N=45		HR 0.87 [0.49; 1.53]		
III or IV	N=161		N=156		HR 0.72 [0.54; 0.96]		
Platinum-free interval							
>12 mo	N=155		N=151		HR 0.83 [0.62; 1.11]		
6-12 mo	N=48		N=47		HR 0.59 [0.37; 0.94]		
Previous antiangiogenic therapy							
No	N=173		N=170		HR 0.74 [0.56; 0.97]		
Yes	N=33		N=31		HR 0.75 [0.39; 1.43]		
Tumor histologic type							
High-grade serous	N=173		N=155		HR 0.74 [0.56; 0.97]		
Other	N=33		N=46		HR 0.8 [0.43; 1.5]		
PFS - Time To Event	N=206	18.4 [15.7; 20.8]	N=201	14.0 [12.7; 15.4]	HR 0.66 [0.54; 0.82]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Continuous Outcomes							

EORTC QLQ-C30 (Constipation) ¹	N=206		N=201				⊕⊕⊕⊕ ^b
FACT (OCS) ^{1,2}	N=206		N=201				⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) ¹	N=206		N=201				⊕⊕⊕⊕ ^b
FACT (FACT-G) ^{1,3,4}	N=206		N=201				⊕⊕⊕⊕ ^b

Additional Analysis: Role of Complete Resection as a Prognostic Factor for Ovarian Cancer

Outcome	Cytoreductive Surgery - Complete resection N=145		Cytoreductive Surgery - Not complete resection N=47		Effect Estimate		GRADE
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=145	61.9 [55.3; 78.9]	N=47	27.7 [23.5; 38.7]			⊕⊕⊕⊕ ^b

*Database cutoff: not reported

a: Missing individual analysis of combined endpoint components (progression); b: Proportional hazards requirement not met, hence no effect estimate reported

1: Results did not show any between-group differences; 2: Score range 0-44; 3: Score range 0-108; 4: SWB+EWB+PWB+FWB

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: General; OCS: Ovarian Cancer Subscale; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival

10.2.2. SOC-1

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.12: Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Komplettresektion sein.

Literaturreferenzen: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9]

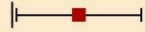
A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib (GSK 1120212) in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian Cancer or Peritoneal Cancer (NCT02101788)					
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
GOG 281/LOGS NCI-2014-00629, NCI-2014-00629, GOG-0281, GOG-0281, P50CA083639, U10CA180868	Randomized, Crossover Assignment, Phase 2, Phase 3 Open Label study	Pretreated Female with ECOG 0-1 Borderline Ovarian Serous Tumor for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment	Arm B (trametinib) (N=130) ¹	Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) (N=130) ²	1. Primary: Progression-free Survival 2. Secondary: Adverse Events 3. Secondary: Overall Survival 4. Secondary: Objective Tumor Response Rate 5. Secondary: Quality of Life
Levels of Evidence					
GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	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.			
1: Patients receive trametinib PO QD on days 1-28. Cycles repeat every 28 days in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.; 2: Patients receive clinician's choice of either letrozole PO QD on days 1-28, tamoxifen citrate PO BID on days 1-28, paclitaxel IV over 1 hour on days 1, 8, and 15, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride IV over 1 hour on day 1, or topotecan IV over 30 minutes on days 1, 8, and 15. Cycles repeat every 28 days in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. Patients developing progressive disease may cross over to Arm B.					
a: Open Label Study					
Outcome	Arm B (trametinib) N=130	Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) N=130	Effect Estimate		GRADE
Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.: Gershenson_DM 2022. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.. : 399 (10324): 541-553*					
Dichotomous Outcomes					
OS - Time To Event	N=130	37.6 [32;]	N=130	29.2 [23.5; 51.6]	HR 0.76 [0.51; 1.12]; p=0.056
					⊕⊕⊕⊕

PFS - Time To Event¹	N=43	15.0 [7.7; 23.1]	N=44	10.6 [6.5; 12.8]	HR 0.58 [0.36; 0.95]; p=0.0085		⊕⊕⊕⊕ ²
Geographical region							
UK	N=27		N=28		HR 0.43 [0.23; 0.81]		
USA	N=103		N=102		HR 0.46 [0.34; 0.64]		
KRAS, BRAF, or NRAS mutation							
absent	N=48	7.3 [5.6; 12.7]	N=42	6.3 [3.7; 9.9]	HR 0.64 [0.39; 1.03]		
present	N=22	13.2 [9.4; 20.8]	N=22	11.4 [3.7; 13.3]	HR 0.55 [0.28; 1.07]		
Performance status							
0	N=93		N=93		HR 0.39 [0.28; 0.55]		
1	N=37		N=37		HR 0.65 [0.39; 1.1]		
Planned standard of care regimen							
Letrozole	N=43		N=44		HR 0.58 [0.36; 0.95]		
Paclitaxel	N=14		N=11		HR 0.47 [0.21; 1.06]		
PLD	N=37		N=40		HR 0.71 [0.44; 1.17]		
Tamoxifen	N=27		N=27		HR 0.19 [0.1; 0.35]		
Topotecan	N=9		N=8		HR 0.22 [0.07; 0.64]		
Revious regimens							

Trametinib_GOG-281.html

≥3	N=62		N=63		HR 0.51 [0.34; 0.76]		
1	N=29		N=30		HR 0.33 [0.18; 0.61]		
2	N=39		N=37		HR 0.48 [0.3; 0.78]		
PFS - Time To Event	N=130	13.0 [9.9; 15]	N=130	7.2 [5.6; 9.9]	HR 0.48 [0.36; 0.64]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=130	13.6 [8.1; 18.8]	N=130	5.9 [2.8; 12.2]			⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=130	34 (26.15%)	N=130	8 (6.15%)	RR 4.25 [2.046; 8.826]; p=0.0001		⊕⊕⊕⊕
KRAS, BRAF, or NRAS mutation							
absent	N=48	4 (8.3333%)	N=42	3 (7.1429%)	RR 1.17 [0.277; 4.917]; p=0.8336		
present	N=22	11 (50%)	N=22	2 (9.0909%)	RR 5.5 [1.376; 21.992]; p=0.0159		
AE-Disc (Any)	N=128	46 (35.94%)	N=127	38 (29.92%)	RR 1.2 [0.844; 1.709]; p=0.3085		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ²	N=128	8 (6.25%)	N=127	1 (0.79%)	RR 7.94 [1.007; 62.549]; p=0.0492		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ³	N=128	9 (7.03%)	N=127	0 (0%)	RR 18.85 [1.109; 320.535]; p=0.0422		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁴	N=128	16 (12.5%)	N=127	12 (9.45%)	RR 1.32 [0.652; 2.683]; p=0.4379		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁵	N=127	15 (11.81%)	N=128	6 (4.69%)	RR 2.52 [1.01; 6.287]; p=0.0476		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁶	N=128	12 (9.38%)	N=127	14 (11.02%)	RR 0.85 [0.409; 1.766]; p=0.6640		⊕⊕⊕⊕

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-O TOI: Ovarian Trial Outcome Index; MCID: Minimal Clinically Important Difference

TAE (CTCAE ≥ 3) ⁷	N=128	13 (10.16%)	N=127	4 (3.15%)	RR 3.22 [1.08; 9.624]; p=0.0358		⊕⊕⊕⊖
TAE (CTCAE ≥ 3) ⁸	N=128	10 (7.81%)	N=127	5 (3.94%)	RR 1.98 [0.698; 5.643]; p=0.1987		⊕⊕⊕⊖
*Database cutoff: 12.07.2019							
1: post-hoc Analyse der 87 Patienten mit geplanter alleiniger Letrozol-Behandlung im Vergleichsarm; 2: akne-ähnlicher Hautausschlag; 3: makulopapulöser Ausschlag; 4: Anämie; 5: Hypertonie; 6: Übelkeit; 7: Diarrhöe; 8: Fatigue							
a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression)							
AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration							
Outcome	Arm B (trametinib) N=130		Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) N=130		Effect Estimate		GRADE
Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.: Gershenson, DM 2022. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.. : 399 (10324); 541-553*							
Continuous Outcomes							
FACT (FACT-O TOI) ^{1,2,3,4}	N=91	70.6 (13.5)	N=91	74.2 (16)	LSMD -3.6 [-6.8; -0.5]; p=0.048		⊕⊕⊕⊖ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{5,2,3,4}	N=75	73.0 (12.8)	N=68	70.2 (15.5)			⊕⊕⊕⊖ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{6,2,3,4}	N=66	72.6 (12.8)	N=65	69.3 (18.6)			⊕⊕⊕⊖ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{7,2,3,4}	N=58	73.3 (14.3)	N=57	72.1 (16.9)			⊕⊕⊕⊖ ^a
*Database cutoff: 12.07.2019							
1: 12 weeks; 2: Score range 0-100; 3: PWB+FWB+OCS; 4: MCID; 5: 24 weeks; 6: 36 weeks; 7: 52 weeks							
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen							

10.2.3. GSK 1120212

Verknüpfte Empfehlungen:

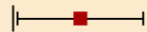
Empfehlung 7.3: Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK-Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor). **Literaturreferenzen:** [\[9\]](#)

A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib (GSK 1120212) in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian Cancer or Peritoneal Cancer (NCT02101788)									
Short Name		Design		Population		Intervention	Comparator	Outcomes	
GOG 281/LOGS NCI-2014-00629, NCI-2014-00629, GOG-0281, GOG-0281, P50CA083639, U10CA180868		Randomized, Crossover Assignment, Phase 2, Phase 3 Open Label study		Pretreated Female with ECOG 0-1 Borderline Ovarian Serous Tumor for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment		Arm B (trametinib) (N=130) ¹	Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) (N=130) ²	1. Primary: Progression-free Survival 2. Secondary: Adverse Events 3. Secondary: Overall Survival 4. Secondary: Objective Tumor Response Rate 5. Secondary: Quality of Life	
Levels of Evidence									
GRADE		⊕⊕⊕⊖ ^a		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.					
1: Patients receive trametinib PO QD on days 1-28. Cycles repeat every 28 days in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.; 2: Patients receive clinician's choice of either letrozole PO QD on days 1-28, tamoxifen citrate PO BID on days 1-28, paclitaxel IV over 1 hour on days 1, 8, and 15, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride IV over 1 hour on day 1, or topotecan IV over 30 minutes on days 1, 8, and 15. Cycles repeat every 28 days in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. Patients developing progressive disease may cross over to Arm B.									
a: Open Label Study									
Outcome		Arm B (trametinib) N=130		Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) N=130		Effect Estimate		GRADE	
Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.: Gershenson, DM 2022, Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial., : 399 (10324): 541-553[*]									
Dichotomous Outcomes									
OS - Time To Event		N=130	37.6 [32;]	N=130	29.2 [23.5; 51.6]	HR 0.76 [0.51; 1.12]; p=0.056			⊕⊕⊕⊕

PFS - Time To Event¹	N=43	15.0 [7.7; 23.1]	N=44	10.6 [6.5; 12.8]	HR 0.58 [0.36; 0.95]; p=0.0085		⊕⊕⊕⊕ ^a
Geographical region							
UK	N=27		N=28		HR 0.43 [0.23; 0.81]		
USA	N=103		N=102		HR 0.46 [0.34; 0.64]		
KRAS, BRAF, or NRAS mutation							
absent	N=48	7.3 [5.6; 12.7]	N=42	6.3 [3.7; 9.9]	HR 0.64 [0.39; 1.03]		
present	N=22	13.2 [9.4; 20.8]	N=22	11.4 [3.7; 13.3]	HR 0.55 [0.28; 1.07]		
Performance status							
0	N=93		N=93		HR 0.39 [0.28; 0.55]		
1	N=37		N=37		HR 0.65 [0.39; 1.1]		
Planned standard of care regimen							
Letrozole	N=43		N=44		HR 0.58 [0.36; 0.95]		
Paclitaxel	N=14		N=11		HR 0.47 [0.21; 1.06]		
PLD	N=37		N=40		HR 0.71 [0.44; 1.17]		
Tamoxifen	N=27		N=27		HR 0.19 [0.1; 0.35]		
Topotecan	N=9		N=8		HR 0.22 [0.07; 0.64]		
Revious regimens							

Trametinib_GOG-281.html

≥ 3	N=62		N=63		HR 0.51 [0.34; 0.76]		
1	N=29		N=30		HR 0.33 [0.18; 0.61]		
2	N=39		N=37		HR 0.48 [0.3; 0.78]		
PFS - Time To Event	N=130	13.0 [9.9; 15]	N=130	7.2 [5.6; 9.9]	HR 0.48 [0.36; 0.64]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=130	13.6 [8.1; 18.8]	N=130	5.9 [2.8; 12.2]			⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=130	34 (26.15%)	N=130	8 (6.15%)	RR 4.25 [2.046; 8.826]; p=0.0001		⊕⊕⊕⊕
KRAS, BRAF, or NRAS mutation							
absent	N=48	4 (8.3333%)	N=42	3 (7.1429%)	RR 1.17 [0.277; 4.917]; p=0.8336		
present	N=22	11 (50%)	N=22	2 (9.0909%)	RR 5.5 [1.376; 21.992]; p=0.0159		
AE-Disc (Any)	N=128	46 (35.94%)	N=127	38 (29.92%)	RR 1.2 [0.844; 1.709]; p=0.3085		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3)²	N=128	8 (6.25%)	N=127	1 (0.79%)	RR 7.94 [1.007; 62.549]; p=0.0492		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3)³	N=128	9 (7.03%)	N=127	0 (0%)	RR 18.85 [1.109; 320.535]; p=0.0422		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3)⁴	N=128	16 (12.5%)	N=127	12 (9.45%)	RR 1.32 [0.652; 2.683]; p=0.4379		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3)⁵	N=127	15 (11.81%)	N=128	6 (4.69%)	RR 2.52 [1.01; 6.287]; p=0.0476		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3)⁶	N=128	12 (9.38%)	N=127	14 (11.02%)	RR 0.85 [0.409; 1.766]; p=0.6640		⊕⊕⊕⊕

TAE (CTCAE ≥ 3) ⁷	N=128	13 (10.16%)	N=127	4 (3.15%)	RR 3.22 [1.08; 9.624]; p=0.0358		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥ 3) ⁸	N=128	10 (7.81%)	N=127	5 (3.94%)	RR 1.98 [0.698; 5.643]; p=0.1987		⊕⊕⊕⊕

*Database cutoff: 12.07.2019

1: post-hoc Analyse der 87 Patienten mit geplanter alleiniger Letorzol-Behandlung im Vergleichsarm; 2: akne-ähnlicher Hautausschlag; 3: makulopapulöser Ausschlag; 4: Anämie; 5: Hypertonie; 6: Übelkeit; 7: Diarrhöe; 8: Fatigue

a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression)

AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration

Outcome	Arm B (trametinib) N=130	Arm A (letrozole, tamoxifen, paclitaxel, PLD, topotecan) N=130	Effect Estimate		GRADE
---------	-----------------------------	--	-----------------	--	-------

Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial.: [Gershenson, DM 2022. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer \(GOG 281/LOGS\): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. ; 399 \(10324\): 541-553*](#)

Continuous Outcomes

FACT (FACT-O TOI) ^{1,2,3,4}	N=91	70.6 (13.5)	N=91	74.2 (16)	LSMD -3.6 [-6.8; -0.5]; p=0.048		⊕⊕⊕⊕ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{5,2,3,4}	N=75	73.0 (12.8)	N=68	70.2 (15.5)			⊕⊕⊕⊕ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{6,2,3,4}	N=66	72.6 (12.8)	N=65	69.3 (18.6)			⊕⊕⊕⊕ ^a
FACT (FACT-O TOI) ^{7,2,3,4}	N=58	73.3 (14.3)	N=57	72.1 (16.9)			⊕⊕⊕⊕ ^a

*Database cutoff: 12.07.2019

1: 12 weeks; 2: Score range 0-100; 3: PWB+FWB+OCS; 4: MCID: 5; 5: 24 weeks; 6: 36 weeks; 7: 52 weeks

a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-O TOI: Ovarian Trial Outcome Index; MCID: Minimal Clinically Important Difference

10.3. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Tabelle 5: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Version 6

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Arnold, Norbert	Nein	Nein	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik / Mandatsträger für diese Leitlinie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetische Keimbahnanalyse von Frauen mit familiären Brust- und Eierstockkrebs zur Detektion neuer prädisponierender Gene. Publikationen unter Researcher-ID E-3012-2010	PARP-Inhibitoren (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Dr. Burges, Alexander	Nein	Nein	Roche, Tesaro, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	PARP-Inhibitoren (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Dr. Calaminus, Gabriele	Nein	GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, SIOPE european Society of Pediatric Oncology	Nein	Nein	GPOH	Nein	Mitglied: GPOH SIOPE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keimzelltumore bei Kindern und	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Jugendlichen Lebensqualität bei Kindern mit Hirntumoren Survivorship , Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Ovarialtumore, Hirntumore	
Prof. Dr. Emons, Günter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AWMF/S3-LL-EC: Koordination AWMF/S3-LL Postmenopausale HRT DKG/Zert.kommission Gyn. Krebszentren DGGG, DGE, DKG Arzneimittelkommission Deutsche Ärzteschaft	keine
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals Gutachter für den	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE,	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	G-BA						Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren ; QS Zyklus in der Onkologie, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Grab, Dieter	Nein	Nein	Nein	Sonografie-atlas (Elsevier 2020), Kursbuch Ultraschall (Thieme, 2021); Urban & Fischer	Nein	Nein	DEGUM (Stufe III), DGPGM (Vorstand), DGPM, DGGG, ISUOG	Keine
Prof. Dr. Grünwald, Frank	Berater/Autor für Sanofi	-	DGN, Sanofi, Bayer	diverse	diverse	diverse	Mitglied: DGN BDN, Wissenschaftliche	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Onkologie, Schilddrüse, Klinische Tätigkeit: Schilddrüse, Lutetium-Tx, PET/CT, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen im Bereich Schilddrüse und Strahlenschutz, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Harter, Philipp	Astra Zeneca, Sotio	Roche, MSD, Astra Zeneca, Clovis, Immunogen, Eisai, Stryker, GlaxoSmithKline	Amgen, Astra Zeneca, GSK, Roche, MSD, Lilly, Clovis, Zailab	Nein	Astra Zeneca, Roche, GSK, Genmab, Immunogen, Clovis	Nein	Mitglied: AGO Studiengruppe: Sprecher, Mandatsträger Leitlinie gyn. Sarkome, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie	PARP-Inhibitoren, Bevacizumab (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Prof. Hasenburg, Annette	keine	Astra Zeneca, GSK/MSD, LEO Pharma, PharmaMar, Promediceis GmbH,	AstraZeneca, Celgen, Clovis Oncology, LEO Pharma, MedConcept GmbH,	s. Publikationsliste	AstraZeneca, Biontech, MSD, Novartis Pharma, Roche Pharma AG, AGO Research	Keine	Mitglied: Leiterin der ESGO Task Force Psychoonkologie seit 2011;	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Roche Pharma AG, Tesaro Bio Germany GmbH	Med update GmbH, Medicultus, Pfizer, Promedice GmbH, Softconsult, Roche Pharma AG, Streamedup! GmbH, Tesaro Bio Germany GmbH		GmbH, Amgen, Daiji, Eisai, GBG, GILEAD, IRCCS-Instituto di Ricerche, Karyopharm Therapeutics Inc., Lilly, Novartis Pharma, Palleos healthcare GmbH, Roche Pharma Seagen, Tesaro, TRIO Canada, NOGGO Berlin		Vorstand ISG (Informationszentrum Sexualität und Gesundheit) des Universitätsklinikums Freiburg seit 2011; Vorstand AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) seit 2018; Erweiterter Vorstand DGGG (Deutsche Gesellschaft Gynäkologie und Geburtshilfe) seit 2020 , Wissenschaftliche Tätigkeit: s. Publikationsliste, Klinische Tätigkeit: Direktorin der Klinik Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausbildung meiner MitarbeiterInnen, Persönliche	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: Keine	
Prof. Dr. Hilpert, Felix	Nein	Roche Pharma, GSK, MSD, Nein	GSK, MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO Studiengruppe, Mitglied: DGGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Studien Ovarialkarzinom, Patient Reported Outcome Measures, Fragile patients, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Prof. Dr. Jörg, Pelz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Krull, Andrea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Dr. Kotzerke, Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Altpräsident	keine
Dr. med. König, Klaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Leiter Europaausschuss SPIFA, deutscher Vertreter bei der UEMS in Brüssel, Mitglied: Berufsverband der Frauenärzte e.V.	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Zur Zeit beauftragtes Mitglied des Vorstandes, Mitglied: DGGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -	
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	keine
Prof. Lindel, Katja	Nein	Nein	1 x Vortrag: Lungencarcinom (Fa. AstraZeneca)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ESTRO, SASRO, JGRA, ARO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Radioonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	keine
Dr. med. Lucas, Ilka	Beratung GKV-SV/Kassenverbände	Nein	MD-/MD Bund-interne Schulungen, Schulungen der GKV	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG-, ESGO-Mitglied, Klinische Tätigkeit: Gynäkoonkologie, medikamentöse Tumorthherapie, Beteiligung an Fort-	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: fortlaufende Beteiligung an GKV oder MD/ MD Bund-Schulungen	
Dr. med. Luley, Kim	Nein	Pierre Fabre Pharma GmbH	SERVIER, SANOFI GEMZYNE, MERCK, SANOFI, SANOFI GEMZYNE, Pierre Fabre Pharma GmbH	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: gastro-intestinale Tumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitätsklinikum Lübeck	keine
Prof. Dr. Lüftner, Diana	Amgen, Novartis, Lilly, GSK, Pfizer, Roche	Amgen, Novartis, Lilly, Pfizer, Roche	Loreal, Celgene	High1md	Novartis	keine	Mitglied: Vorstand der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs, Wissenschaftliche Tätigkeit: Alle Formen der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, auch als Schwerpunktpublikationen zur Weiterbildung wie auch in peer-reviewed journals, Klinische Tätigkeit: Behandlung von Patientinnen mit	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							metastasiertem Mammakarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wilsede-Schule für Onkologie, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Mahner, Sven	Nein	- AbbVie - AstraZeneca - Clovis - Eisai - GSK - MSD - Pfizer - Roche - Tesaro	- AstraZeneca - Clovis - GSK - MSD - Pfizer - Roche	- AbbVie AstraZeneca - Clovis - Eisai - GSK - MSD - Pfizer - Roche - Tesaro	- AstraZeneca - Eisai - Roche - Tesaro	Nein	Nein	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Dr. Maier, Bernd Oliver	Nein	Nein	Palliativtage Sylt (Smart-q), Übernahme der wissenschaftlichen Leitung 2021, Fachkongresse der DGP, DGIM und DKG	Nein	Oncopath Studie	Nein	Mitglied: Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, Mitglied: DGHO, DGIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie und Palliativmedizin, Klinische Tätigkeit: Onkologie und Palliativmedizin	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Mayr, Doris	Nein	GlaxoSmithKline GmbH Co. KG, Novartis Onkology	I-MED Institute, AstraZeneca GmbH, Nein	Nein	DFG	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Mitglied: Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (Berufsverband), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Ovar, Mitglied: S3-Leitlinien Uterus, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkopathologie	keine
Dr. Mokry, Theresa	Nein	Nein	Bayer, MRT-Initiative Hamburg; Deutsche Röntgengesellschaft	Nein	Nein	Nein	DRG, ESR, ESUR (Guidelines zur Bildgebung bei gyn. Tumoren)	keine
Müller, Dorothea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. med Niehoff, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDST Leitlinie Ovar, Cervix Ca	keine
Nothacker, Monika	Nein	1. Versorgungsforschungsprojekt "ZWEIT"	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		(Relevanz von Zweitmeinungen) keine Vergütung 2. Versorgungsforschungsprojekt INDiQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben) 3. Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG			Universitätsmedizin , BMG		Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Nowak, Dennis	Gerichte, Unfallversicherungsgsträger, Versicherungen	Pfizer	Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi, Hexal, GSK, Lilly, Mundipharma, Novartis	diverse, siehe Pubmed-Link auf Homepage sowie Bücher siehe Homepage	diverse siehe Homepage	Mischfonds	Mitglied: DGAUM, DGP, DGAKI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lunge und Arbeitseinflüsse, Umwelteinflüsse, Klinische Tätigkeit: Lunge und Arbeitseinflüsse, Umwelteinflüsse, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine
Onnasch, Bettina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Ortmann, Olaf	Die forschenden Pharmaunternehmen (vfa)	AstraZeneca, Pierre Fabre, MSD Sharp Dohme GmbH	Celgene, Jörg Eickeler	Thieme Verlag	GBG, AGO, Roche, AstraZeneca, MMF, Novartis	Novartis, Fresenius, Bayer, Curevac, Morphosys	Mitglied: DKG (Vorstandsmitglied seit 2016), Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Gyn Onko Update (Fa. Med Update)	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Ortner, Petra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGSMO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Supportivtherapie diverse Veröffentlichungen	keine
Paradies, Kerstin	Nein	AstraZeneca	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	keine
Prof. Dr. Petru, Edgar	Nein	AGEA, Amgen, Astra Zeneca, Angelini, Eisai, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, MSD, Novartis, Pharma Mar, Pfizer, Roche, Seagen, GILEAD	AGEA, Amgen, Astra Zeneca, Angelini, Eisai, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, MSD, Novartis, Pharma Mar, Pfizer, Roche, Seagen, GILEAD	Nein	Nein	Nein	Nein	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Prof. Dr. Pfisterer, Jacobus	MMF, SaiMedPartners, I-Med Institut, Eickeler, proSapient, Gowling, Axiom	Abbvie, Teva, Lilly	GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche, AstraZeneca, medupdate GmbH, MSD Sharp Dohme, Clovis, Amgen	Nein	Hoffmann La Roche	Nein	Mitglied: DGCG, Mitglied: AGO, Mitglied: DKG, Mitglied: AGO Studiengruppe, Wissenschaftliche Tätigkeit: klinische Forschung Ovarialkarzinom - zahlreiche Publikationen, siehe pubmed, Klinische Tätigkeit: Versorgung von	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Patientinnen mit Ovarialkarzinom	
Reuss, Alexander	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Dr. Runnebaum, Ingo	Fa. KLS Martin	GSK, Clovis, Tesaro	Clovis, Care Syntax, Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO eV, Mitglied: AGE eV, Mitglied: SEF (Stiftung Endometriose Stiftung), Mitglied: DGS eV, Mitglied: DGGG eV, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgische Therapie und Molekularbiologie des Ovarialkarzinoms und Zervixkarzinoms, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, gyn. Chirurgie, Multiviszeralchirurgie, Minimalinvasive Chirurgie	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Dr. Rückher, Johannes	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebs gesellschaft e.V.	kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Sallmann, Doreen	Nein	Nein	Novartis, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Arbeitskreis Palliativmedizin Arbeitskreis Onkologische Reha, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft AG Palliativmedizin AG Internistische Onkologie AG Onkologische Reha, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin AG Ethik, Mitglied: Thüringische Krebsgesellschaft, Mitglied: Landesärztekammer Thüringen, Mitglied: Deutscher Ärztetag, Mitglied: OSHO, Mitglied: DGRW, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Akademie für Waldbaden und	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gesundheit - Entwicklung der Weiterbildung zum medizinisch-therapeutischen Wald- und Naturgesundheitstrainer Trainerin für Achtsamkeit im Wald	
Prof. Dr. Scharl, Anton	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: bis Oktober 2022 Präsident DGGG, seitdem 2. Vizepräsident, Mitglied: wiss Beirat DGS, Mitglied: Qualitätssicherung BAQ, danach Qualitätssicherung LAG Bayern, Mitglied: Zertifizierungskommissionen der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglied: Bayer. Landesärztekammer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mammakarzinom, Qualitätssicherung, Versorgungsforschung	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							ng, Klinische Tätigkeit: Direktor Brustzentrum Amberg und Weiden, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Veranstaltung von Fortbildungskongressen	
Prof. Dr. Schmalfeldt, Barbara	Astra Zeneca, MSD GSK, Clovis Oncology Roche	Astra Zeneca MSD, GSK, Clovis Oncology	Astra Zeneca GSK, MSD, Clovis Oncology Roche	Nein	AGO Studiengruppe	Nein	Mitglied: Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ovarialtumoren, Klinische Tätigkeit: Studien, operative Therapie, supportive Therapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)
Prof. Dr. Sehouli, Jalid	Nein	Roche, GSK, AstraZeneca, Tesaro, Clovis, Novocure, Pfizer,	Roche, GSK, Clovis, AstraZeneca, Eisai, Novocure, MSD	Nein	Roche, GSK, Clovis, Novocure, Lilly, AstraZeneca, MSD	Nein	Mitglied: NOGGO; ESGO; PARSGO; Deutsche Stiftung Eierstockkrebs;	PARP (moderat), Enthaltungsregelung (Doppelabstimmung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		MSD, Eisai					ENGAGE; ENGOT; GCIC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Multimodale Therapie in der gynäkologischen Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: NOGGO; Charité	
PD Dr. Staebler, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie International Society for Gynecologic Pathology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Pathologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Pathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Internationale Akademie für	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Pathologie Fortbildungsseminare zu gynäkologischer Pathologie, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Vordermark, Dirk	Nein	Fa. Boehringer , Fa. Bristol Myers Squibb , Fa. Chugai , Fa. Merck, Fa. Roche	Fa. Roche, Fa. Astra Zeneca, Fa. Merck, Fa. Lilly, Fa. Ferring, Fa. Takeda	Nein	Fa. Merck, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Aktuelle Funktionen Mandatsträger der DEGRO/ARO in Leitliniengruppen (DKG / AWMF): - Malignes Melanom (S3) - Zervixkarzinom (S3) - Endometriumkarzinom (S3) - Lungenkarzinom (S3) - Onkologische Sport- und Bewegungstherapie (S3) - Psychoonkologie (S3) - Dermatoonkologie (mehrere S2 / S3) - Uterussarkom (S2)	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Organzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren) Mitglied der Studienkommission "Hodgkin-Lymphom" der GPOH (Leiter der Referenzstrahlentherapie) Vorsitzender der Fach- und Prüfungskommission Strahlentherapie der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt Vorsitzender der Ärztlichen Stelle nach §83 Strahlenschutzverordnung (Strahlentherapie)	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							der Ärztekammer Sachsen-Anhalt Stellv. Vorsitzender der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft Mitglied des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Regensburg Aktuelle Mitgliedschaften in Fachgesellschaften: Fellow der European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(BVDST) Arbeitsgemeinschaf t Radioonkologie (ARO) der DKG Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaf t Gynäkologie (AGO) der DKG Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaf t (NOA) der DKG Pneumologisch- Onkologische Arbeitsgemeinschaf t (POA) der DKG Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Arbeitsgemeinschaf t Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH , Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Strahlentherapie	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							und experimentelle Strahlenbiologie sämtlicher maligner Tumore , Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie maligner Tumore	
Prof. Dr. Wagner, Uwe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Dr. Weis, Joachim	Sander Stiftung, DFG, DKH	Nein	Roche, Novartis, Take Part	DKH, BMBF, EORTC, DRV	Nein	Nein	DFaG, DGMP, DGP, DKH, EORTC, IPOS Psychoonkologie	keine
PD Dr. Wesselmann, Simone	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebs gesellschaft e.V. Qualitätssicherung in onkolog. Versorgungsstrukturen Auswertung von Qualitätsindikatoren	keine
PD. Dr. med. Willer, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine

10.4. Ergebnisse des Konsultationsverfahrens

Tabelle 6: Eingetroffene Kommentare aus dem Konsultationsverfahren und deren Bearbeitung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		„Sehr gehörte Kolleg*innen, in der Stichwort-Suche der Leitlinie habe ich keine Angaben zum Ovarialkarzinomrisiko bei Endometriosepatientinnen gefunden. Wäre das nicht erwähnenswert? Mit freundlichen Grüßen“		Diskussion beim nächster LL- Gruppen-Treffen
Kap. 6 / S. 56	Abschnitt 6.4 Regressionsscore nach Chemotherapie	Den Abschnitt 6.4 neu formulieren.	1) Die ICCR empfiehlt nicht das Dworak-System, sondern den Chemotherapy Response Score (CRS). Vergleiche die Definition mit der Publikation von Böhm et al. [1] 2) Dieses System ist durchaus klinisch validiert [2] und kann als etabliert gelten [3] 3) Das Dworak-System wird m.W. an keiner Stelle in Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom erwähnt.	Bearbeitung in der AG Patho, wurde aktualisiert

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			[1] Böhm, S. et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. J Clin Oncol 33, 2457–2463 (2015). [2] Böhm, S. et al. Histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy as a prognostic biomarker in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: updated Chemotherapy Response Score (CRS) results. Int J Gynecol Cancer 29, 353 (2019). [3] Cohen, P. A. et al. Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. Gynecol Oncol 154, 441–448 (2019).	
Kap. 14 / S. 137	Empfehlung 14.4 <i>Ab dem Stadium > FIGO IA soll eine platinhaltige</i>	Empfehlung 14.4 Ab dem Stadium > FIGO IA soll eine platinhaltige Chemotherapie durchgeführt	Es gibt keine Evidenz für eine Verbesserung des Überlebens beim unreifen Teratom durch eine	Kapitel wird zur nächsten Version überarbeitet

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	<i>Chemotherapie durchgeführt werden.</i> Und Text S. 137 unten: <i>Ab dem Stadium IB, bei einer präoperativen Tumorrupatur oder positiver Zytologie soll eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.</i>	werden. Beim unreifen Teratom erst ab dem Stadium FIGO II. Und S. 137 unten: <i>Ab dem Stadium IB, bei einer präoperativen Tumorrupatur oder positiver Zytologie soll eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, ausgenommen beim unreifen (malignen) Teratom.</i>	platinhaltige Chemotherapie im FIGO Stadium I [1,2]. In einem aktuellen Review [3] ist das unreife Teratom explizit ausgenommen von der Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie: <i>Our most important and practice-changing finding was that, compared to the excellent responses to chemotherapy observed in the primitive germ cell tumours, we found little evidence of response to chemotherapy in ITs. Although IT relapse and progression occurred frequently, there were no deaths either in pure ITs or in teratomatous relapse of MGCT and both were effectively managed with surgery alone. Eight of the nine patients with ITs who received chemotherapy were >18 years. We now propose that these adult patients might be spared the risks of BEP chemotherapy and managed safely with surgery as is currently the case in paediatric practice and for MT at all ages.</i> 1. Wang, D. et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. International Journal of Gynecologic Cancer 30, 664 (2020). 2. Zhang, X., Yang, J., Wang, J., Zhang, Y. & Yang, J. Early stage ovarian immature teratoma, surveillance or chemotherapy after surgery? A propensity score matched analysis. Gynecol. Oncol. Rep. 40, 100976 (2022). 3. Newton, C. et al. A multicentre retrospective cohort study of ovarian germ cell tumours: Evidence for chemotherapy de-escalation and alignment of paediatric and adult practice. Eur. J. Cancer 113, 19–27 (2019).	
Kapitel 6.8, Seite 63	„Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren.“	Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen (FIGO III/IV) epithelialen high-grade Karzinom.	Das Kapitel bezieht sich im ersten Teil des Textes auf prognostische Faktoren für Ovarialkarzinome aller Histologien. Daher wäre eine Spezifizierung zur Einordnung relevant, um potenzielle Fehlbehandlungen zu vermeiden. PARPi sind von der EMA nur für fortgeschrittene epitheliale high-grade Tumore zugelassen und nicht FIGO I / II oder z.B. stromale, muzinöse	Spezifizierung wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Histologien. Quellen: Siehe Fachinformationen bzw. EPAR für PARPi (Fachinformation Zejula Filmtabletten 100mg, Stand November 2023; Fachinformation Lynparza Tabletten, Stand Oktober 2023; EPAR Rubraca, Stand November 2023).	
Kapitel 6.9 Seite 64	Prädiktive Parameter (<i>Überschrift</i>)	Prädiktive Parameter beim high-grade epithelialen Karzinom	PARPi sind in der EU aktuell nur bei high-grade epithelialen Karzinomen zugelassen. Das Kapitel bezieht sich in der übergeordneten Dokumentenstruktur auf Karzinome aller Histologien, s.o. Daher der Vorschlag zum besseren Verständnis.	Spezifizierung wurde umgesetzt
Kapitel 6.9, Seite 64	Klinische Studien haben gezeigt, dass Tumoren mit HRD besonders gut auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren ansprechen.	Klinische Studien haben gezeigt, dass fortgeschrittene, high-grade epitheliale Tumore mit HRD (inkl. BRCAmut) besonders gut auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren (Niraparib, Olaparib, Rucaparib) ansprechen, sowohl in der Erstlinie als auch in der platinensensiblen, rezidierten Situation [Literatur] .	Spezifizierung, welche Typen von Tumoren in Frage kommen => ergibt sich durch die EMA-Zulassungen. Siehe Quellen: Fachinformationen der entsprechenden Produkte, s.o. . Ergänzung der Aussage um die Literaturangaben, beschränkt auf EMA-zugelassene Substanzen. Erstlinie:	wurde umgesetzt bis Ende der Klammer, d.h. Klinische Studien haben gezeigt, dass fortgeschrittene, high-grade epitheliale Tumore mit HRD (inkl. BRCAmut) besonders gut auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren ansprechen.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			a) Gonzalez-Martin A et al. N Engl J Med., 2019;381:2391-2402. b) Li et al., JAMA Oncol 2023 Sep 1;9(9):1230-1237. c) Moore et al., N Engl J Med 2018;379:2495-505. d) Ray-Coquard et al., N Engl J Med 2019;381:2416-28. e) Monk et al., J Clin Oncol 2022; 40:3952-3964. Rezidivsituation: f) Mirza et al., N Engl J Med. 2016;375:2154-2164. g) Wu et al., Ann Oncol, 2021, Apr;32(4):512-521 h) Pujade-Lauraine et al., Lancet Oncol. 2017;18:1274-1284. i) Coleman et al., Lancet. 2017 October 28; 390(10106): 1949-1961	
Kapitel 6.9, Seite 64	Andererseits zeigen Studien immer wieder, dass auch HRD profiziente Tumoren auf PARPi ansprechen können.	Andererseits zeigen Studien immer wieder, dass auch HR -profiziente (HRp) Tumoren auf PARPi ansprechen können (in der Erstlinie gezeigt und zugelassen für Niraparib und Rucaparib) [<i>Literatur a,b,c</i>].	Zwei Änderungsvorschläge: Sprachlogik: „HR-profiziente (HRp)“ statt „HRD profiziente“, stehend für „Homologe Rekombinations-Defizienz profiziente“. Ergänzung der spezifischen PARPi und deren Literaturangaben, beschränkt auf EMA-Zulassungen in der Erstlinie:	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			a) "Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer" by Gonzalez-Martin A et al. N Engl J Med., 2019;381:2391-2402. b) "Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer A Phase 3 Randomized Clinical Trial" by Li et al., JAMA Oncol 2023 Sep 1;9(9):1230-1237. c) "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)" by Monk et al., J Clin Oncol 2022; 40:3952-3964	
Kapitel 6.9, Seite 65, Tabelle 13	Quelle: ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer [251],	Quelle: ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer [259].	Referenz aktualisieren: Ref. 251 (Colombo et al. 2019) ist nicht ganz korrekt. Die passende ESMO-Referenz ist 259: Miller R, Leary A, Scott C, Serra V, Lord C, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous	wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol. 2020;31(12):1606-1622. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004253/	
Kapitel 8.2, Übersichtstabelle 8.7, Seite 94	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: · Bevacizumab · PARP-Inhibitor · PARP-Inhibitor + Bevacizumab* *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	Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: · Bevacizumab · PARP-Inhibitor · PARP-Inhibitor + Bevacizumab* Beim Vorliegen einer nachgewiesenen pathologischen BRCA-Mutation oder einer HR-Defizienz (HRD) sollte ein PARPi als Erhaltungstherapie eingesetzt werden (entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Bevacizumab), siehe auch Kapitel 6.9. und Tabelle 22.	Anregung zu zwei Änderungen: 1) weglassen des Ergänzungstextes, welcher durch Sternchen markiert ist. Die Label der Substanzen werden in Tabelle 22 auf Seite 96 aufgeführt. Andernfalls erweckt der Text den mutmaßlich nicht intendierten Eindruck, dass bei HRD die Kombinationsgabe aus Bevacizumab und Olaparib die alleinige Therapiemöglichkeit oder zumindest empfohlen sei. Alternativ sollten die einzelnen zugelassen PARP-Inhibitoren gemäß ihres jeweiligen Zulassungsstatus bereits hier indiziert werden. 2) Neuer ergänzender Text: Entscheidungshilfe für die Auswahl einer geeigneten Erhaltungstherapie. Mehrere Gründe für die Änderungen, insbesondere Änderung 2: Grund: Die HRD-Testung wurde neu in die Konsultationsfassung als Testung	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.		mit prädiktiver Relevanz aufgenommen. In diesem Kapitel wird explizit die klinische Relevanz der PAPRi für HR-defiziente Tumoren betont (Kap. 6.9, S. 64). Dieser Logik folgend, steht die unterbreitete Textänderung in Übersichtstabelle 8.7 (S. 94) für die Implementierung des HRD-Testergebnisses in den Versorgungsalltag, weil die aktuelle Formulierung der Empfehlung das Risiko birgt, dass eine Bevacizumab-Monotherapie als gleichwertige Option auch bei HRD oder BRCAmut wahrgenommen werden könnte. Grund: Dies wäre in Übereinstimmung zu weiteren maßgeblichen internationalen Leitlinien im Indikationsgebiet, in welchen eine Bevacizumab-Monotherapie für Patientinnen mit HRp oder BRCAwt nicht mehr empfohlen wird. ESMO-Leitlinie zur klinischen Therapie des Erstlinien-OCs, Update 2023: Empfehlung: "Maintenance treatment with PARPis, with or without bevacizumab, is recommended for	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			patients with BRCA1/2-mutated or BRCA1/2-wt/HRD-positive tumours...” (S. 8) Quelle: “Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up” by A. González-Martín, P. Harter, A. Leary, D. Lorusso, R.E. Miller, B. Pothuri, I. Ray-Coquard, D.S.P. Tan, E. Bellet, A. Oaknin, J.A. Ledermann, on behalf of the ESMO Guidelines Committee DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011 ESMO-Leitlinie zur HRD-Testung. Zitat: “Consensus statement on the use of genomic scar tests of HRD: HRD tests that incorporate scores of allelic imbalance (AIS or LOH) identify a subgroup of BRCA wild-type, platinum-sensitive cancers that derive a greater magnitude of benefit from PARPi therapy in some settings (LOE I). (Level of agreement = 100%; total agreement)” Quelle: Referenz 259, S.10	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Miller R, Leary A, Scott C, Serra V, Lord C, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol. 2020;31(12):1606-1622. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004253/ NCCN Guidelines Version 2.2023 Ovarian Cancer: Zitat zu 1L Erhaltungstherapien: „..., the NCCN Guidelines single-agent bevacizumab maintenance is limited to those without a BRCA1/2 mutation.” S. 137 NCCN Guidelines Version 1.2024 Ovarian Cancer: “...due to results from subsequent trials showing benefit from PARP inhibitors, as described below, bevacizumab monotherapy is no longer recommended for patients with BRCA1/2 mutations” S. 130 Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update by Tew et al.	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			2022 Zitat: “Recommendation 2.1. 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 high-grade serous 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.)” Quelle: DOI https://doi.org/10.1200/JCO.22.01934	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Grund: Evidenz aus den PARPi-Studien in der 1L Die ITT- bzw. Subgruppenanalysen von 5 verschiedenen PARPi (Niraparib, Olaparib, Rucaparib, Veliparib, Senaparib) aus 6 Phase-III- RCTs zur Monotherapie (SOLO1, PRIMA, VELIA, PRIME, ATHENA, FLAMES) sowie einer zur Kombinationstherapie mit Bevacizumab (PAOLA) zeigen einen klinisch und statistisch signifikanten PFS-Vorteil für PARPi bei BRCAmut bzw. HRD. Im Gegensatz dazu zeigte eine retrospektive Analyse der GOG218-Studie, dass der PFS-Vorteil von Bevacizumab für Patientinnen mit BRCAmut oder anderen HRR-Mutationen eine ungünstigere HR aufweist als bei Patientinnen ohne Mutationen im Tumorgewebe [Norquist et al., Clin Cancer Res. 2018 Feb 15;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327]. Diesen Erkenntnissen folgend sehen aktuelle akademische Studien der deutschen medizinischen Fachgesellschaften im epithelialen high-grade Ovarialkarzinom keine ausschließliche Erhaltungstherapie mit Bevacizumab-Monotherapie mehr vor, sondern PARPi-Erhaltungstherapie als	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Rückgrat. Studien: a) AGO-OVAR 28 (NCT05009082), Phase 3 b) N-PLUS (NCT05460000), Phase 2	
S. 93, Kapitel 8.2	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 [430], [431]. 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 [432], [433], [434].	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 [430], [431]. 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 [432], [433], [434]. Weitere Analysen der GOG-218 und ICON7-Studien zeigten, dass nur Patientinnen mit prognostisch ungünstigem KELIM (Eliminationskonstante des Tumormarkers CA-125 während der ersten 100 Tage Chemotherapie) und gleichzeitiger Einordnung in eine Hochrisikogruppe (postoperativer Tumorrest oder FIGO IV) von Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie einen OS-Vorteil hatten. Alle anderen Patientinnen-Subgruppen hatten keinen OS-Vorteil	Die Eliminationskonstante des Tumormarkers CA-125 (KELIM) korreliert in hohem Maße mit dem Ansprechen auf die platin-haltige Chemotherapie. Zudem korreliert KELIM dementsprechend mit dem potenziellen Nutzen einer Bevacizumab-Therapie: prognostisch günstiges KELIM >1.0 indiziert gute Ansprechraten auf die Chemotherapie und daher keinen Zusatznutzen von Bevacizumab, unabhängig vom Risikostatus. Patientinnen mit niedrigem Risiko zeigten keinen OS-Vorteil von Bevacizumab, unabhängig vom KELIM-Score. Dies ist konsistent mit bisherigen Studiendaten, ja bereits in der LL zitiert werden. Nur Patientinnen mit hohem Risiko und gleichzeitig prognostisch ungünstigem KELIM-Score zeigten einen OS-Vorteil. Literatur: a) "Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		(Hochrisikopatientinnen mit prognostisch günstigem KELIM; Niedrigrisiko-Patientinnen unabhängig von KELIM) [Literatur a) b]).	Among High-Risk Disease Patients (ICON-7)” by Colomban et al., JNCI Cancer Spectrum (2020) 4(3): pkaa026 doi: 10.1093/jncics/pkaa026 b) “Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study” by You et al., J Clin Oncol. 2022 Dec 1;40(34):3965-3974. doi: 10.1200/JCO.22.01207	
S.95, Kapitel 8.2	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 endometrioiden Ovarialkarzinom,	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-	Im Vergleich zu anderen PARPi-Studien schloss die PRIMA-Studie eine prognostisch ungünstigeres Patientinnenkollektiv ein. Ein entsprechender Hinweis hilft den Lesern:Innen der LL, die Ergebnisse entsprechend zu kontextualisieren. Datenquelle zur PRIMA: Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	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 [419].	Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das PFS. Die PRIMA-Studie schloss prognostisch ungünstige Patientinnen ein (FIGO IV; FIGO III IDS; FIGO III PDS mit Tumorrest) [419].	Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381:2391-2402.	
S.95, Kapitel 8.2	<i>Nicht vorhanden</i>	In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3-Studie PRIME zeigte Niraparib auch in einer asiatischen Patientenpopulation gute Wirksamkeit bei erwachsenen Frauen mit einem rezidierten, platin-sensitivem Karzinom der Ovarien, Tuben oder des Peritoneums. Die Patientinnen wurden 2:1 randomisiert und erhielten 200mg/Tag oder 300 mg/Tag Niraparib oder Placebo als individualisierte Startdosis in Abhängigkeit von Körpergewicht und Thrombozyten-Ausgangswerten.	Für andere Themen in der LL wird die Evidenz außerhalb Europas akzeptiert und herangezogen (u.a. Japan, USA, etc.). Daher schlagen wir vor, die asiatische Studie PRIME als weitere randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie dementsprechend im Bereich Erhaltungstherapie mit Niraparib ergänzend zu zitieren, um die Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vollständig abzubilden. Quelle der peer-reviewed Volltext-Veröffentlichung zur PRIME mit Open Access:	Aufnahme in die Evidenzbewertung für nächstes Update

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens zeigte einen statistischen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Niraparib-Erhaltungstherapie in der ITT-Population (24,8 vs. 8,3 Monate; HR 0,45; 95% CI 0,34—0,60; $p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse zeigten Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation ein noch nicht erreichtes mPFS vs. 10,8 Monate bei Placebo (HR 0,40; 95% CI 0,23-0,68); $p < 0,001$) und Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation zeigten ein mPFS von 19,3 Monaten vs. 8,3 (HR 0,48; 95% CI 0,34-0,67; $p < 0,001$). Bei HRD lag mPFS bei nicht erreicht vs. 11,0 Monate und bei HR-profizienten Patientinnen bei 16,6 vs. 5,5 Monaten für Niraparib vs. Placebo. Die hämatologischen Grad3/4 Nebenwirkungen lagen bei 17,3 % für Neutropenie, 18,0 % für Anämie und 14,1 % für Thrombozytopenie. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter Niraparib-Therapie betrug 6,7% vs. 5,4% bei Placebo.	JAMA Oncol 2023 Sep 1;9(9):1230-1237. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2283.	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
Kapitel 9.2.2, S. 107; nach dem Abschnitt über Niraparib in der Rezidivsit uation	<i>Nicht vorhanden</i>	In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3-Studie NORA zeigte Niraparib auch in einer asiatischen Patientenpopulation gute Wirksamkeit bei erwachsenen Frauen mit einem rezidierten, platin-sensitivem Karzinom der Ovarien, Tuben oder des Peritoneums. Die Patientinnen wurden 2:1 randomisiert und erhielten eine Startdosis von 300 mg/Tag Niraparib oder Placebo. Nach einem Amendment wurden prospektiv 200 oder 300 mg als individualisierte Startdosis in Abhängigkeit von Körpergewicht und Thrombozyten-Ausgangswerten benutzt. Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (per BICR) zeigte einen statistischen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Niraparib-Erhaltungstherapie in der ITT-Population (18,3 vs. 5,4 Monat; HR 0,32; 95% CI 0,23-0,45; p<0,0001). In der Subgruppenanalyse zeigten Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation ein noch nicht erreichtes mPFS vs. 5,5 Monate bei Placebo (HR 0,22; 95% CI 0,12-0,39;	Für andere Themen in der LL wird die Evidenz außerhalb Europas akzeptiert und herangezogen (u.a. Japan, USA, etc.). Daher schlagen wir vor, die asiatische Studie NORA als weitere randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie dementsprechend im Bereich Erhaltungstherapie mit Niraparib ergänzend zu zitieren, um die Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vollständig abzubilden. Quelle: Wu et al., Ann Oncol, 2021, Apr;32(4):512-521. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.018	Aufnahme in die Evidenzbewertung für nächstes Update

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		p<0,0001) und Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation zeigten ein mPFS von 11,1 Monaten vs. 3,9 (HR 0,40; 95% CI 0,26-0,61; p<0,0001). Die hämatologischen Grad3/4 Nebenwirkungen lagen bei 20,3% für Neutropenie, 14,7% für Anämie und 11,3% für Thrombozytopenie. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter Niraparib-Therapie betrug 5,7% vs. 4,0% bei Placebo.		
5.3.1/S. 46	Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden aber niedrigeren protektiven Effekt [128], [130]. Der Nachweis von Karzinomvorstufen in den Tuben hat in der Praxis zu einer großzügigen Indikationsstellung der „opportunistischen Salpingektomie“ im Rahmen	Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-reduzierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt [130, 131], (1). Bezüglich HGSC reduziert eine Salpingektomie in der Anamnese das Risiko auf 62%, eine bilaterale Salpingektomie auf 10% (2). Diese Daten basieren auf retrospektiven register-basierten populationsbezogenen Kohorten-Studien. Mathematische Modelle prognostizieren eine deutliche Reduktion Ovarialkarzinom-bedingter Todesfälle und Gesundheitskosten durch umfassende Anwendung der opportunistischen Salpingektomie (3–5). Die zunehmenden wissenschaftlichen Hinweise für den Ursprung von HGSC in	References 1. Falconer H, Yin L, Salehi S, Altman D: Association between pelvic inflammatory disease and subsequent salpingectomy on the risk for ovarian cancer. Eur J Cancer 2021; 145: 38–43. 2. Darelus A, Kristjansdottir B, Dahm-Kähler P, Strandell A: Risk of epithelial ovarian cancer Type I and II after hysterectomy, salpingectomy and tubal ligation-A nationwide case-control study. Int J Cancer 2021; 149(8): 1544–52. 3. Dilley SE, Havrilesky LJ, Bakkum-Gamez J, et al.: Cost-effectiveness of opportunistic salpingectomy for ovarian	Wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	einer Hysterektomie geführt. Hinweise auf eine höhere Morbidität liegen nicht vor, die Rate an später notwendigen operativen Eingriffen erscheint deutlich geringer als bei Belassen der Tuben. Das Einsetzen der Menopause kann dadurch vorverlegt werden.	den Tuben (6, 7) hat in der Praxis zu einer großzügigen Indikationsstellung der „opportunistischen Salpingektomie“ im Rahmen einer Hysterektomie geführt (8, 9). Hinweise auf eine höhere Morbidität liegen nicht vor, die Rate an später notwendigen operativen Eingriffen erscheint deutlich geringer als bei Belassen der Tuben (10). Das Einsetzen der Menopause könnte dadurch vorverlegt werden, die Literatur liefert dafür jedoch keine Belege (11). Frauen der Normalbevölkerung mit abgeschlossener Familienplanung vor einer entsprechenden gynäkologischen Operation, einem Kaiserschnitt oder einer Tubensterilisation sollte eine adäquate Aufklärung über Nutzen und Risiken sowie die Möglichkeit der opportunistischen/prophylaktischen Salpingektomie angeboten werden. Die entfernten Tuben sollten nach dem SEE-FIM Protokoll (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube) (12) [252] aufgearbeitet werden, um Präkanzerosen (STIC) oder Karzinome zu erkennen mit ggf. anschließender Staging-Operation. Bei prämenopausalen Frauen mit Mutationen von BRCA1 oder BRCA2 nach	cancer prevention. Gynecol Oncol 2017; 146(2): 373–9. 4. Subramaniam A, Einerson BD, Blanchard CT, et al.: The cost-effectiveness of opportunistic salpingectomy versus standard tubal ligation at the time of cesarean delivery for ovarian cancer risk reduction. Gynecol Oncol 2019; 152(1): 127–32. 5. Naumann RW, Hughes BN, Brown J, Drury LK, Herzog TJ: The Impact of Opportunistic Salpingectomy on Ovarian Cancer Mortality and Healthcare Costs: A Call For Universal Insurance Coverage. Am J Obstet Gynecol 2021. 6. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al.: High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nat Commun 2017; 8(1): 1093. 7. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al.: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007; 31(2): 161–9. 8. Runnebaum IB, Kather A, Sehouli J: Opportunistic salpingectomy for the primary prevention of ovarian cancer.:	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		erfülltem Kinderwunsch wird zur Vermeidung der vorzeitigen Menopause zunehmend die Salpingektomie mit verzögerter Ovariectomie als Option diskutiert, dies sollte derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden (13)	Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a new de facto standard in Germany. Research Letter. Deutsches Ärzteblatt international 2022(119): 846–7. 9. Runnebaum IB, Kather A, Vorwegk J, et al.: Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a new de facto standard in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2023. 10. Vorwegk J, Radosa MP, Nicolaus K, et al.: Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140(5): 859–65. 11. Kotlyar A, Gingold J, Shue S, Falcone T: The Effect of Salpingectomy on Ovarian Function. J Minim Invasive Gynecol 2017; 24(4): 563–78. 12. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al.: The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30(2): 230–6.	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			13. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN: Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in	
6.8/63	Aktuelle Studien zeigen darüber hinaus eine prognostische Relevanz auch in Metaanalysen für mehrere tumorbiologische Parameter wie zum Beispiel Genexpressionsprofile, Tumor infiltrierende Lymphozyten oder Nachweis von spezifischen Proteinen aus der Zellzyklusregulation. Der Nutzen dieser Parameter muss im klinischen Alltag noch durch prospektive klinische Studien belegt werden. Derzeit ergibt sich keine therapeutische Konsequenz. Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-	Aktuelle Studien zeigen darüber hinaus eine prognostische Relevanz auch in Metaanalysen für mehrere tumorbiologische Parameter wie zum Beispiel Genexpressionsprofile, Tumor infiltrierende Lymphozyten oder Nachweis von spezifischen Proteinen aus der Zellzyklusregulation. Der Nutzen dieser Parameter muss im klinischen Alltag noch durch prospektive klinische Studien belegt werden. Derzeit ergibt sich keine therapeutische Konsequenz. Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC): Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz, sowie die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in BRCA 1/2 oder anderer Gene mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination sowie die Expression des Folatrezeptors alpha (FRα).	Der Biomarker FRα ¹ dient der prädiktiven Selektion eines Patientenkollektivs, welches von der Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Mirvetuximab-Soravtansin (MIRASOL, EudraCT 2019-003509-80, NCT04209855, Moore et al. NEJM 2023) profitiert. Der Antrag auf eine Zulassung von Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) durch die EMA ist eingereicht, die Zulassung wird in Q3/2024 erwartet und wird in den Veröffentlichungszeitraum dieser Leitlinie fallen. MIRV ist in den USA durch die FDA seit November 2022 auf Basis einer vorangegangenen Phase II Studie (SORAYA, EudraCT 2020-000179-19, NCT04296890, Matulonis 2023) zugelassen und bereits in den NCCN Leitlinien aufgenommen (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2024). Die FRα-Bestimmung wird in den USA	Aktualisierung des Hintergrundtextes in der aktuellen Fassung der LL

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Inhibitoren: Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz sowie die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in BRCA 1/2 oder anderer Gene mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination		bereits als standard-of-care angesehen, mit einer vergleichbaren Entwicklung in Europa und Deutschland ist mit der Zulassung in Q3/2024 zu rechnen. Insbesondere möchten wir auf die klinische Praxis hinweisen, die i.d.R. wenig Zeit für Therapieabwägungen in der Platin-resistenten Situation erlauben. Daher empfehlen wir die Erwägung der Aufnahme der FRa-Bestimmung zum Diagnosezeitpunkt und nicht erst in der Platin-resistenten Situation. Die Stabilität des Biomarkers im Verlauf ist nach heutigem Kenntnisstand stabil. James RL, Sisserson T, Cai Z, Dumas ME, Inge LJ, Ranger-Moore J, Mason A, Sloss CM, McArthur K. Development of an FRa Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. Arch Pathol Lab Med. 2024 Jan 29	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, Lee JY, Moroney JW, Colombo N, Roszak A, Tromp J, Myers T, Lee JW, Beiner M, Cosgrove CM, Cibula D, Martin LP, Sabatier R, Buscema J, Estévez-García P, Coffman L, Nicum S, Duska LR, Pignata S, Gálvez F, Wang Y, Method M, Berkenblit A, Bello Roufai D, Van Gorp T; Gynecologic Oncology Group Partners and the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2162-2174. doi: 10.1056/NEJMoa2309169. PMID: 38055253. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, Colombo N, Van Gorp T, Konner JA, Marin MR, Harter P, Murphy CG, Wang J, Noble E, Esteves B, Method M, Coleman RL. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. J Clin Oncol. 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi:	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			10.1200/JCO.22.01900. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36716407; PMCID: PMC10150846. NCCN Guideline https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (Zugriff 1.2.2024)	
6.9/64		Analog zu HRD ein Paragraf zu dem Biomarker „Folatrezeptor alpha“	Begründung wie zu 6.8	keine Änderung
9.2/ 102, 103	Eine randomisierte plazebokontrollierte Phase II Studie an 174 Patientinnen mit platin-resistentem Ovarialkarzinom zeigte für die Kombination Topotecan plus Sorafenib einen signifikanten Vorteil im PFS (Hazard Ratio 0,60; 95% KI 0,43-0,83; p=0,0018). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95% KI 5,8-7,6) mit Sorafenib im	Eine randomisierte plazebokontrollierte Phase II Studie an 174 Patientinnen mit platin-resistentem Ovarialkarzinom zeigte für die Kombination Topotecan plus Sorafenib einen signifikanten Vorteil im PFS (Hazard Ratio 0,60; 95% KI 0,43-0,83; p=0,0018). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95% KI 5,8-7,6) mit Sorafenib im Vergleich zu 4,4 Monaten (3,7-5,0) mit Plazebo. Zu betonen ist aber, dass die Kombination nicht beim Ovarialkarzinom zugelassen ist und auch nicht weiter entwickelt wurde [547]. Eine randomisierte Phase-3-Studie an 453 Patientinnen mit platin-resistentem FRa positivem Ovarialkarzinom zeigte für das	Die Zulassung von MIRV wird voraussichtlich in Q3/2024, in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Veröffentlichung dieses Leitlinienupdates, durch die EMA zugelassen werden. Ein Härtefallprogramm ist in Vorbereitung. Der hohe klinische nicht ausreichend gedeckte Bedarf an Behandlungsoptionen in der platin-resistenten Situation zeigt sich bereits in der Historie der Leitlinien durch den Verweis auf nicht im Ovarialkarzinom zugelassene Substanzen und Kombinationen. Daher ist eine Ergänzung der aktuellsten positiven	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Vergleich zu 4,4 Monaten (3,7-5,0) mit Plazebo. Zu betonen ist aber, dass die Kombination nicht beim Ovarialkarzinom zugelassen ist und auch nicht weiter entwickelt wurde [547].	ADC Mirvetuximab-soravtansin (MIRV) im Vergleich zur Therapiewahl des Prüfarztes (IC; Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan) ein signifikant erhöhtes medianes PFS (5,62mo [95%KI 4,34mo – 5,95mo] vs. 3.98mo [95% KI 2,86mo – 4,47mo]; $p < 0,001$). Die ORR im MIRV-Arm betrug 42,3 %, einschließlich 12 vollständiger Remissionen, verglichen mit 15,9 % ohne vollständiges Ansprechen im IC-Chemo-Arm (Odds Ratio 3,81, 95 % KI 2,44, 5,94, $p < 0,0001$). Mit MIRV behandelte Patientinnen zeigten weiterhin eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur IC-Chemotherapie. Mit 204 OS-Ereignissen, die bis zum 6. März 2023 gemeldet wurden, betrug das mediane Gesamtüberleben 16,46 Monate im MIRV-Arm, verglichen mit 12,75 Monaten im IC-Chemotherapie-Arm, mit einer HR von 0,67 (95%-KI 0,50; 0,89; $p=0,0046$) [Ref. Moore et al. NEJM 2023]. Zu betonen ist auch hier, dass der ADC MIRV derzeit noch nicht in Europa beim Ovarialkarzinom zugelassen ist und sich im Zulassungsverfahren der EMA befinden.	Entwicklung in dieser Indikation schlüssig. Ref: Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, Lee JY, Moroney JW, Colombo N, Roszak A, Tromp J, Myers T, Lee JW, Beiner M, Cosgrove CM, Cibula D, Martin LP, Sabatier R, Buscema J, Estévez-García P, Coffman L, Nicum S, Duska LR, Pignata S, Gálvez F, Wang Y, Method M, Berkenblit A, Bello Roufai D, Van Gorp T; Gynecologic Oncology Group Partners and the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2162-2174. doi: 10.1056/NEJMoa2309169. PMID: 38055253	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
8.2 Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms S. 95	In der Athena-Studie wurde der Einsatz von Rucaparib versus Placebo als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel verglichen. Hierbei zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Verbesserung des PFS von 9,2 auf 20,2 Monate ($p < 0.0001$; HR 0,52; 95% CI: 0,40-0,68). Die Effektgröße war abhängig vom HRD-Status und aber auch in allen Subgruppen nachweisbar.	In der Athena-Studie wurde der Einsatz von Rucaparib versus Placebo als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel verglichen. Hierbei betrug das prüfärztlich bewertete mediane progressionsfreie Überleben 28,7 Monate (95% KI, 23,0 bis nicht erreicht) mit Rucaparib gegenüber 11,3 Monaten (95% KI, 9,1-22,1) mit Placebo in der HRD-Population (HR 0,47; 95% KI, 0,31-0,72; $p = 0,0004$); 20,2 Monate (95% KI, 15,2-24,7) gegenüber 9,2 Monaten (95% KI, 8,3-12,2) in der intent-to-treat-Population (HR 0,52; 95% KI, 0,40-0,68; $p < 0,0001$); und 12,1 Monaten (95% KI, 11,1-17,7) gegenüber 9,1 Monaten (95% KI, 4,0-12,2) in der HRD-negativen Population (HR 0,65; 95% KI, 0,45-0,95).	Im Vergleich zu den anderen PARPi-Präparaten ist der Abschnitt zur ATHENA-Studie von Rucaparib recht kurzgehalten und geht nicht auf das PFS in den Subgruppen ein, daher sind diese Werte in der vorgeschlagenen Änderung ergänzt. <i>ATHENA-Studie:</i> Monk B, Parkinson C, Lim M, 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. 2022;40(34):3952-3964. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658487/	keine Änderung
S. 95 / Tabelle 22	Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stand 12/2020) Bevacizumab	Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stand 01/2024) Hinzufügen:	Der PARP-Inhibitor Rucaparib ist seit November 2023 als Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zugelassen. Wir bitten daher um die Ergänzung der Tabelle 22. EMA-Produktinformation	In aktueller Fassung in Tabelle 22 aufgenommen, beim nächsten Update abstimmen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Olaparib Niraparib	Rucaparib: als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen.	URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf	
Kapitel 9.2 S. 107 Rucaparib	Rucaparib Die aktuelle Zulassung in der EU basiert auf zwei multizentrische, einarmige Studien – Studie 10 (NCT01482715) und ARIEL2 (NCT01891344) – mit Frauen mit fortgeschrittenem BRCA-mutierten Eierstockkrebs, die nach zwei oder mehr vorherigen Chemotherapien fortgeschritten waren. Alle Patientinnen erhielten Rucaparib in	Rucaparib Rucaparib ist seit dem 15. November 2023 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), zugelassen. Die Grundlage dieser Indikationserweiterung ist die doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studie ATHENA (NCT03522246), die die Wirksamkeit der Rucaparib-Monotherapie als Erstlinien-Erhaltungstherapie bestätigt und für Rucaparib einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs mit und ohne HRD aufzeigt [Monk et. al 2022].	Indikationserweiterung Rucaparib als Erstlinien-Erhaltungstherapie Die in dem Leitlinienentwurf beschriebene Zulassung zu Rucaparib ist nicht mehr aktuell – daher bitten wir um Anpassung und Aufnahme der Indikationserweiterung zur Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Bezug auf die Phase-3-Studie ATHENA. ATHENA-Studie: Monk B, Parkinson C, Lim M, 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. 2022;40(34):3952-3964. URL:	Ursprünglichen Text zu Rucaparib durch den gelb hinterlegten Absatz ersetzt.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	einer Dosis von 600 mg zweimal täglich als Monotherapie. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Der primäre Studienendpunkte war die objektive Ansprechrate (ORR), die vom Prüfer nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bewertet wurde. Basierend auf der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfer zeigte Rucaparib eine objektive Ansprechrate (ORR) von 54,7 % (N=106) in der eher platin-resistenten und 64,6 % in der platinsensitiven Population (n=79). Eine kombinierte Analyse	An der ATHENA-Studie nahmen 538 Patientinnen teil (Randomisierung: 427 Rucaparib, 111 Placebo) mit fortgeschrittenem Eierstock- (EOC), Eileiter- (FTC) oder primärem Peritonealarzinom (PPC), die eine zyto reduktive Operation vor oder nach der Chemotherapie durchgeführt haben und auf die Therapie ansprachen. Das prüfärztlich bewertete mediane progressionsfreie Überleben betrug 28,7 Monate (95% KI, 23,0 bis nicht erreicht) mit Rucaparib gegenüber 11,3 Monaten (95% KI, 9,1-22,1) mit Placebo in der HRD-Population (HR 0,47; 95% KI, 0,31-0,72; p = 0,0004); 20,2 Monate (95% KI, 15,2-24,7) gegenüber 9,2 Monaten (95% KI, 8,3-12,2) in der intent-to-treat-Population (HR 0,52; 95% KI, 0,40-0,68; p < 0,0001); und 12,1 Monaten (95% KI, 11,1-17,7) gegenüber 9,1 Monaten (95% KI, 4,0-12,2) in der HRD-negativen Population (HR 0,65; 95% KI, 0,45-0,95). Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse des Grades ≥ 3 waren Anämie (Rucaparib, 28,7% vs. Placebo, 0%) und Neutropenie (14,6% vs. 0,9%). Zudem ist Rucaparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem,	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658487/ Rucaparib bei rezidiertem Karzinom Die weiter bestehende Zulassung als Erhaltungstherapie bei rezidiertem Ovarialkarzinom bezieht sich auch in den aktuellen Dokumenten der EMA auf die Phase-3-Studie ARIEL3. Die finalen OS-Daten zu dieser Studie wurden 2022 auf dem IGCS präsentiert. ARIEL3-Studie 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. 2017;390:1949-1961. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916367/ Finale OS-Daten O003/#557 IGCS 2022	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	mehrerer Studien zu Rucaparib zeigte bei Monotherapie mit Rucaparib 600 mg bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation ein medianes PFS von 10 Monaten [552]. Darüber hinaus wurde im Rahmen der doppelblinden Phase-3-Studie ARIEL3 (NCT01968213) – unabhängig vom BRCA-Status – eine deutliche Verlängerung des PFS bei PARPi-naiven Patientinnen mit platinsensiblen high-grade serösen und endometrioidem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, die eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib 600mg täglich nach mindestens partiellem Ansprechen auf die aktuelle platinhaltige Therapie erhalten haben, beobachtet [555]. In der Studie wurden 564 Patientinnen mit einem	rezidiertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) zugelassen. Diese Zulassung basiert auf der doppelblinden, multizentrischen Phase-3-Studie ARIEL3 (NCT01968213) [Coleman et al. 2017]. Im Rahmen der ARIEL3 Studie wurde unter Rucaparib (600 mg 2x täglich) eine deutliche Verlängerung des PFS unabhängig vom BRCA-Status beobachtet. In der Studie wurden 564 Patientinnen mit einem guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) im Verhältnis 2:1 entweder zu Rucaparib oder Placebo randomisiert. Das prüfärztlich bewertete mediane PFS – der primäre Endpunkt der Studie – betrug bei Patientinnen mit BRCA-Mutation 16,6 Monate unter Rucaparib (95% KI, 13,4-22,9) versus 5,4 Monate unter Placebo (95% KI, 3,4-6,7, HR 0.23 [95% KI, 0,16-0,34]; $p<0,0001$); bei Patientinnen mit homologer Rekombinations-Defizienz 13,6 Monate (95% KI, 10,9-16,2) versus 5,4 Monate (95% KI, 5,1-5,6; HR 0.32 [0.24-0.42]; $p<0,0001$) und in der ITT-Population 10,8 Monate (95% KI, 8,3-11,4) versus 5,4	Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. O003/#557 Overall survival results from ARIEL3: a phase 3 randomized, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2022;32:A3.2-A4. URL: https://www.clarityfoundation.org/wp-content/uploads/2022/11/ARIEL3-IGCS-2022-abstract.pdf EMA-Produktbeschreibung URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_de.pdf Zudem wurde 2020 eine Studie basierend auf der ARIEL3 publiziert, die sich auf patientenzentrierte Outcomes fokussiert und eine relevante Ergänzung darstellen könnte. Patientenzentrierte Outcomes in der ARIEL3 Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, et al. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	guten bis leicht eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) im Verhältnis 2:1 entweder zu Rucaparib oder Placebo randomisiert. Das mediane PFS -der primäre Endpunkt der Studie - betrug in der ITT-Population 10,8 Monate unter Rucaparib (95% KI 8,3-11,4) versus 5,4 Monate unter Placebo (95% KI 5,3-5,5; HR 0.36 [0,30-0,45] p<0.0001). Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation betrug der Unterschied 16,6 Monate (95% KI 13,4-22,9); versus 5,4 Monate (95% KI 3,4-6,7, HR 0.23 [95% KI 0,16-0,34]; p<0.0001) und bei Patientinnen mit Rekombinationsdefekten 13,6 Monate (95 KI 10,9-16,2) versus 5,4 Monate (95 % KI 5,1-5,6; HR 0.32 [0.24-0.42]; p<0.0001).	Monate (95% KI, 5,3-5,5; HR 0.36 [0,30-0,45] p<0,0001). Die finalen Daten der ARIEL3 zeigten ein konsistentes, überlegenes medianes progressionsfreies Überleben unter Rucaparib vs. Placebo in allen Kohorten: 26,1 Monate (n=130, 95% KI, 22,8-32,8) vs. 18,4 Monate (n=66, 95% KI, 15,7-24,4; HR 0,672 [0,480-0,941]; p<0,02*) bei Patientinnen mit BRCA-Mutation, 24,7 Monate (n=236, 95% KI, 21,9-26,8) vs. 18,4 Monate (n=118, 95% KI, 15,8-22,1; HR 0,718 [95% KI, 0,558-0,923]; p=0,01*) bei Patientinnen mit homologer Rekombinations-Defizienz und 20,6 Monate (n=375, 95% KI, 18,7-23,5) vs. 16,3 Monate (n=189, 95% KI, 14,6-17,9; HR 0,703 [95% KI, 0,579-0,854]; p<0,01*) in der gesamten ITT-Population [Coleman et al. 2022]. Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab die Analyse keine statistische Signifikanz. Da Folgetherapien nach dem Studienzeitraum nicht kontrolliert werden können, waren die Daten zum Gesamtüberleben insbesondere durch die erhöhte Gabe von PARP-Inhibitoren, hoch verzerrt. Das mediane OS in allen Subgruppen betrug unter Rucaparib vs. Placebo: 45,9 Monate (n=130, 95% KI, 37,7-59,6) vs. 47,8 Monate (n=66, 95% KI,	Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(30):3494-3505. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571791/	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens zeigten sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts (04/2017) nicht (22 % Verstorbene in der Rucaparib-Gruppe versus 22 % in der Placebo-Gruppe). Eine Auswertung bzgl. des Gesamtüberlebens ist geplant, wenn 70 % der Patientinnen verstorben ist. Nachteile zeigten sich unter der Rucaparib-Therapie bzgl. der Symptomatik (erfasst über die DRS-P Subskala des FOSI-18) und hinsichtlich von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) (56 % vs. 15 %) [555]. Die ursprüngliche Empfehlung zur Behandlung von Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines	43,2-55,8; HR 0,832 [0,581-0,1,192]; $p=0,32^*$) bei Patientinnen mit BRCA-Mutation, 40,5 Monate (n=236, 95% KI, 36,6) vs. 47,8 Monate (n=118, 95% KI, 42,7-47,8; HR 1,005 [95% KI, 0,766-0,1,320; $p=0,97^*$) bei Patientinnen mit homologer Rekombinations-Defizienz und 36,0 Monate (n=375, 95% KI, 32,8-39,4) vs. 43,2 Monate (n=189, 95% KI, 38,1-46,9; HR 0,996 [95% KI, 0,809-1,223]; $p=0,96^*$) in der gesamten ITT-Population. Eine post-hoc-Analyse der ARIEL3-Studie zur Rucaparib-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo wurde durchgeführt, um das qualitätsadjustierte progressionsfreie Überleben (QA-PFS) und die qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) zu bestimmen. Das mittlere QA-PFS war mit Rucaparib signifikant länger als mit Placebo über alle Subgruppen hinweg (375 Rucaparib vs. 189 Placebo; Unterschied: 6,28 Monate [95% KI, 4,85-7,47]). Mit TOX definiert durch Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse betrug der Unterschied im mittleren Q-TWiST (Rucaparib vs. Placebo) in der gesamten ITT-Population 6,88 Monate (95% KI, 5,71-8,23 Monate) [Oza et al. 2022].		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vorthérapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, wurde aufgrund eines Rote-Hand Briefes ausgesetzt, da die Monotherapie mit Rucaparib einer Chemotherapie unterlegen war. Trotzdem kann die Monotherapie mit Rucaparib für Patientinnen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, eine Option sein. Nach einer planmäßig erfolgten Zwischenanalyse von Daten der randomisierten kontrollierten klinischen Post-Approval-Studie CO-338-043 (ARIEL4) wurde	Im September 2022 wurde nach Überprüfung der endgültigen Daten der Zulassungsstudie ARIEL4 nach Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA das Anwendungsgebiet für Patienten, die zuvor mindestens zwei platinhaltige Chemotherapielinien erhalten haben und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, Rucaparib als Monotherapie einzusetzen, freiwillig von der damaligen ZulassungsinhaberIn zurückgegeben. *p-Werte sind nominal ohne Anpassung für Mehrfachvergleiche		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	unter Rucaparib gegenüber dem chemotherapeutisch behandelten Kontrollarm ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) beobachtet (19,6 Monate bzw. 27,1 Monate, mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,550 (95 %-KI: 1,085; 2,214), $p = 0,0161$).			
5.1, S. 40	Referenz 80 im Hintergrundtext unten	Nummerierung 87	Bezug genommen wird auf Harter et al., PLoS One 2017 (nicht Thomas et al., Clin Oncol 2004)	wurde umgesetzt
5.1, S. 40	Hintergrundtext: Insgesamt konnte diese Studie, wie auch bereits andere vorherige Studien zeigen, dass klinische Parameter wie z.B. Alter oder Familienanamnese keine ausreichende diagnostische Aussagekraft besitzen, um das Vorhandensein einer Mutation	Text als Änderungsvorschlag: Insgesamt zeigen diese Studie und andere vorherige Studien Mutationsprävalenzen in Bezug auf klinischen Parameter, wie z. B. Alter oder Familienanamnese, auf, wobei die Limitationen der Studien zu berücksichtigen sind [88], [89], [90], [91], [87].	Die AGO-Studie und die genannten Referenzen überprüften nicht die „diagnostische Aussagekraft“ der Parameter, wie Alter etc. (denn es waren keine Diagnosestudien), sondern enthalten empirische Auswertungen verschiedener Kollektive hinsichtlich der Assoziation/Mutationsprävalenzen zu bestimmten Parametern (empirische Prävalenzstudien). Angezeigt ist daher eine deskriptive Aussage zu den Studien und der Hinweis	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	auszuschließen [88], [89], [90], [91], [87].		auf ihre Limitationen (wie z. B. unzureichende Daten zum Kollektiv der sehr alten Patientinnen).	
5.1, S. 41	Hintergrundtext: Hervorzuheben ist ebenfalls, dass die Änderung der Empfehlung 5.1 Anpassungen der aktuellen „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßna- hmen nach §135 Abs.2 SGBV zur Erbringung von molekulargenetischen Untersuchungen bei monogenen Erkrankungen (Qualitätssicherungsverein- barung Molekulargenetik)“ notwendig macht, da die dort definierten Voraussetzungen auf der Leitlinienversion 1.0 (2013) basieren.	Streichung	Die Neueinführung der Empfehlung 5.1 erfolgte zur S3-LL-Version 3.0 in 2019 (im Vergleich zur vorherigen Version 2.0 aus 2016), nicht jetzt. Da aktuell keine Änderung der Empfehlung 5.1. erfolgt, ist der Satz nicht nachzuvollziehen. Dass 6 Jahre nach der erfolgten Änderung die in 2018 recherchierten Studien (Studien mit Limitationen, publiziert vor ca. 12 – 20 Jahren) jetzt eine Änderung der QS nach § 135 Abs. 2 SGB V nahelegen, ist nicht plausibel.	wurde umgesetzt
5.1, S. 43	Referenz 101: GenDG in der Fassung aus 2011	Referenz 101: Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). Zuletzt	Aktualisierung der Rechtsquelle	wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		geändert durch Art. 15 Abs. 4 G v. 4.5.2021 I 882		
5.1, S. 43	Referenz 102: Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission	Referenz 102: Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG in der Fassung vom 17.11.2023 veröffentlicht und in Kraft getreten am 06.12.2023 ersetzt die Fassung vom 01.07.2011	Aktualisierung der Quelle zur GEKO-Richtlinie; abrufbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/GEKO_node.html	wurde umgesetzt
5.1, S. 43	Hintergrundtext: Empfehlungen zur Durchführung der humangenetischen Diagnostik wurden ebenfalls in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker festgelegt (https://www.awmf.org/leitlinien/	Text als Änderungsvorschlag: Empfehlungen der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker zur Durchführung der humangenetischen Diagnostik befinden sich derzeit in der Überarbeitung (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html).	Hinweis auf Überarbeitung ist angezeigt; Gültigkeit der S2k-Leitlinie ist in 12/2023 abgelaufen.	Änderungsvorschlag wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Leitlinien/Detail/II/078-015.html).			
5.1, S. 43	Referenz 103: Richtlinie der BÄK	Referenz 103: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen gemäß Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer in seiner Sitzung am 18.10.2019, zuletzt geändert durch Beschlussfassung des Vorstands der Bundesärztekammer am 14.04.2023	Aktualisierung der Referenz	wurde umgesetzt
5.1, S. 43	Hintergrundtext: Die Qualitätsanforderungen ...	Textanpassung ausführen	Aufgrund des Aktualisierungsbedarfs der Quellen in den Referenzen 101 und 103 ergeben sich weitere Anpassungsbedarfe im Hintergrundtext; bitte prüfen.	wird bei der nächsten Runde aktualisiert
5.3, S. 45	Empfehlung 5.3: Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-	Text als Änderungsvorschlag: Frauen mit nachgewiesener pathogener/wahrscheinlich pathogener Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo- Oophorektomie beraten werden	Hier und an anderen, entsprechenden Stellen Präzisierung, dass pathogene/wahrscheinlich pathogen Keimbahnmutationen (class 5/class 4) gemeint sind.	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Oophorektomie beraten werden	(Überprüfung auch bezüglich „deletär“ auf den Seiten 40, 106)		
5.3, S. 45	Hintergrundtext: Da jedoch auch weitere Mutationen (z. B. RAD 51C) mit der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms einhergehen, wurde diese Empfehlung auf „nachgewiesene deletäre Mutationen in einem Hochrisikogen“ erweitert. Das Evidenzniveau ist für dies Aussage entsprechend niedriger (EK).	Text als Änderungsvorschlag: Da jedoch auch weitere Mutationen (z. B. RAD 51C) mit der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms einhergehen, wurde die Empfehlung 5.3 in der Überarbeitung 2020 (Version 4.0) auf „nachgewiesene deletäre Mutationen in einem Hochrisikogen“ erweitert. Das Evidenzniveau ist für dies Aussage entsprechend niedriger (EK).	Hinweis auf den Zeitpunkt der Änderung eingefügt	Änderungsvorschlag wurde umgesetzt
5.3, S. 45	Referenzen zur Empfehlung 5.3: [3], [4], [15], [95], [97], [98], [99], [100], [105], [107], [108], [109], [110], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120]	Streichen Referenzen [118-120]	Redundanz: [118] entspricht [107] [119] entspricht [4]	wurde umgesetzt
5.3, S. 47	Hintergrundtext:	Aktualisierung	Die S3-Leitlinie Mammakarzinom befindet sich derzeit in der	wurde umgesetzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	(S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL).	Bezugnahme auf aktuellere Version der S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.4, Januar 2021	Überarbeitung; bei Querverweis auf diese Leitlinie sollte (nicht Version aus 2017, sondern) die zuletzt aktuelle Version 4.4, 2021 herangezogen werden.	
6.1.2, S. 51	Referenz 243	Aktualisierung	Referenz 243 bezieht sich auf eine Publikation aus 2007. Es wird angeregt, eine aktuellere Referenz zu wählen, vgl. WHO classification of tumours, 5th edition. Female genital tumours, 2020; vgl. auch Hintergrundtext zu 7.2.	wurde umgesetzt
6.8, S. 63	Empfehlung 6.4: Eine Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose zeigt sich für verschiedene tumorbiologische Parameter bei Ovarialkarzinomen. Es ergibt sich jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keine therapeutische Konsequenz.	Änderungsvorschlag Eine Assoziation zwischen Nachweis und Prognose zeigt sich für verschiedene tumorbiologische Parameter bei Ovarialkarzinomen. Es ergibt sich jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keine therapeutische Konsequenz.	Das Thema Prädiktion gehört ins neue Kapitel 6.9 prädiktive Marker	Wird umgesetzt in nächstem Update (AG Patho)

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
6.8, S. 63	Hintergrundtext: Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren: Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz sowie die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in BRCA 1/2 oder anderer Gene mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination	Streichen	Verweis auf das neue Kapitel 6.9 prädiktive Marker	Wird umgesetzt in nächstem Update (AG Patho)
6.9, S. 64	Neues Kapitel	Ergänzungen empfohlen: Einleitende Erklärung zur Definition und Bedeutung von prädiktiven Markern (in Abgrenzung von prognostischen Markern) empfohlen, Hinweise auf verschiedene, prädiktive Faktoren, z. B. BRCA-Keimbahn-mutation,	Ausführungen in 6.9 allein mit Blick auf HRD hinsichtlich prädiktiver Aspekte nicht ausreichend (vgl. u. a. Colombo et al., Annals of Oncology 30: 672-705, 2019, S. 676 und Miller et al., Ann Oncol, 2020; 31 (12) 1.606 – 1.622).	Wird umgesetzt in nächstem Update (AG Patho)

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		Ansprechen auf Platinbasierte Therapie etc. sinnvoll. Vor diesem Hintergrund wird vor der Unterüberschrift „Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD):“ eine Einleitung empfohlen, z. B. im Sinne einer Textanpassung des in 6.8 zu streichenden Hintergrundtextes (dort zu streichen „Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren: Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz sowie die Analyse von“)		
6.9, S. 64	Referenz 275	Aktualisierung	Die Referenz 275 (Berek et al., Int J Gynecol Onc 2018; 143: Suppl2: 59 – 78) nimmt Bezug auf FIGO 2014. Die aktuellste FIGO-Klassifikation stammt aus 2018.	wurde umgesetzt
6.9, S. 65	Referenz unter Tabelle 13: Quelle: ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer [251]	Änderung in [259]	Referenz 251 (Colombo et al., Ann Oncol 2019; 30 (5): 672 – 705) hier nicht zutreffend, gemeint ist Referenz 259	wurde umgesetzt (war schon in Konsultationsfassung korrigiert)

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
6.9, S. 65	Überschrift: Tabelle 13: Test zum Nachweis der homologen Rekombinations- Defizienz	Überschrift Änderungsvorschlag: Tabelle 13: Bewertungen zu Tests zum Nachweis der homologen Rekombinationstests (HRD) nach Evidenz (LoE gemäß Simon-Kriterien) und EGAPP- Ranking Daher auch zur Tabelle in der Legende ergänzen: Quellenangaben: Simon et al., Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers, J Natl Cancer Inst 2009;101:1446–1452) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009; 339:b2700.	Klarstellung erforderlich, dass zur LoE- Bewertung in der Bezug genommenen Quelle ESMO jene nach Simon-Kriterien (nicht wie hier in der Leitlinie nach SIGN oder LoE nach Oxford) und ein EGAPP- Ranking verwendet wurde; es wurde offenbar keine LoE-Bewertung durch die Leitliniengruppe vorgenommen; dies ist darzustellen. Quellenangaben in Referenz 259 zu den ESMO- recommendation Miller et al., 2020 Anmerkung: Ist im Rahmen der S3- Leitlinienaktualisierung von Seiten der Methodik geprüft worden, ob bzw. in wie fern Darstellung mit Tabelle auf Basis der ESMO-Bewertungen und deren Grundlagen den methodischen Anforderungen der S3-Leitlinie genügt? Wenn nicht, wird ausdrücklich empfohlen, vor Veröffentlichung der Konsultationsfassung eine Rückfrage an die Verantwortlichen der Methodischen Begleitung zu stellen.	Beim nächsten Update Focus auf Aktualisierung HRD-Testung
6.9., S. 65	Angabe in der Tabelle: grenzwertig	Änderung: Marginal	dictleoorg:	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Angabe in der Tabelle: Keine ausreichende Evidenz	Änderung: Keine Evidenz	Englisch: marginal => Deutsch: marginal, dagegen Deutsch: grenzwertig => Englisch: borderline; auch aufgrund der Datenlage Korrektur an den beiden entsprechenden Stellen der Tabelle erforderlich ESMO: klinischer Nutzen Erstlinie-Erhaltung: im Original „No evidence“; daher ist die Angabe in der Tabelle „keine ausreichende Evidenz“ nicht korrekt; Korrektur erforderlich	
6.9. S. 65	Angaben in der Tabelle: Tumor BRCA Mutation Somatische BRCA-Mutation	Änderungsvorschlag: Erklärungen einfügen, z. B. mit * und entsprechenden Hinweisen (siehe Begründung)	Angaben in der Tabelle nicht verständlich. Diese Angaben entstammen aus Miller et al., Ann Oncol 2020, 31 (12): 1.606 – 1.622. Dort wird präzisiert (siehe Text S. 1.610): „While many studies utilised tumour BRCA (tBRCA) status (incorporating both gBRCA and sBRCA) as a biomarker to determine PARPi benefit (..) data on sBRCA mutations alone is more limited.“ D. h. die Unterscheidung zwischen Tumor- und somatischer BRCA-Mutation wird in den ESMO recommendation aufgrund der Einschlusskriterien der	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Studien definiert. Dies ist für das Verständnis der Tabelle weiter erklärungsbedürftig.	
7.2, S. 77	7.3. Konsensbasierte Empfehlung: (neu 2023). EK: Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK- Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor).	Streichen oder umformulieren Vorschlag: 7.3. Konsensbasiertes Statement: Zum Einsatz eines MEK-Inhibitors bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms liegen Studienergebnisse vor.	Streichen oder umformulieren, da die Aussage mit „MEK-Inhibitor“ „zu breit“ ist, wenn die Klammer deutlich macht, dass nur auf Trametinib Bezug genommen wird; dann ist es unbegründet und fehlleitend, wenn der Satz vor der Klammer eine gesamte Wirkstoffgruppe nennt. Zudem ist die Aussage nicht begründet, da u. a. auch Daten der MITO/ENGOT-ov11 zu Binimetinib (Monk et al. JCO 38: 3.753 – 3.763, 2020) vorhanden sind; diese sind darzustellen, daher Ergänzungen angezeigt. Zudem ist die formulierte Empfehlung aufgrund der Datenlage nicht ausreichend begründet, da für eine zulassungsüberschreitende Arzneimittelanwendung der patientenrelevante Vorteil unter Berücksichtigung der Risiken zu belegen ist. Insbesondere auch die Studien von Gershenson et al., unterliegt methodischen Limitierungen, ohne den patientenrelevanten Beleg – im Vergleich	Diskussion beim nächsten LL-Gruppen-Treffen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			zu Alternativen im Kontrollarm – z. B. bezogen auf OS abzubilden. Angesichts verfügbarer Therapieoptionen bei LSGC kann aufgrund der Daten, sich eine Aussage allenfalls auf ein Statement beschränken. Vgl. u. a. auch: BOUQUET trial https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04931342?term=Boquet&rank=3	
7.2, S. 78	Hintergrundtext: In einer internationalen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-2/3-Studie wurden 260 Patienten aufgenommen und randomisiert zu Trametinib (n = 130) oder der Standard-of-Care (n = 130).	Änderungsvorschlag zum Hintergrundtext: In einer internationalen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-2/3-Studie wurden 260 Patienten aufgenommen und nach Wahl der Behandlung durch den Behandler randomisiert zu Trametinib (n = 130) oder der gewählten Therapie (n = 130) [281].	Einschub zur inhaltlichen Präzisierung	Präzisierung des Hintergrundtextes ist erfolgt.
7.2, S. 78	Referenz 281	Ergänzung um Referenz und Daten zu: Gershenson et al., Lancet 2022; 399: 541 – 531, einschließlich Suppl. App. Im Hintergrundtext ergänzen (Vorschläge): Die aktualisierte Auswertung dieser Phase-2/3-Studie zeigt zum progressionsfreien	Aktualisierung der Datenlage, Beschränkung auf Referenz 281 inhaltlich unzureichend inhaltliche Ergänzung erforderlich => siehe angegebene Referenzen	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		Überleben nach Trametinib-Therapie im Vergleich zu den verschiedenen Therapien nach Wahl des Arztes (SOC: Letrozol, Tamoxifen, Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan) unterschiedliche Ergebnisse. Der Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich Trametinib versus SOC war nicht signifikant, wobei eine hohe Rate (68%) von Trametinib-Folgetherapien im SOC-Arm zu berücksichtigen ist (Referenznummer zu oben) Die MILO/ENGOT-ov11-Studie zeigte bei 303 Patientinnen mit LSGC und mindestens einer Platin-basierten Vortherapie (maximal 3 vorherige Chemotherapielinien) im randomisierten Vergleich der Anwendung von Binimetinib versus Chemotherapie nach Wahl des Arztes (PPC: Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan) zu Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede (Referenz dann zu: Monk et al., J Clin Oncol 2020, 38 (32): 3.753 – 3.762). Eine Meta-Analyse mit 4 Studien und 648 vorbehandelten Patientinnen mit LGSC zum Einsatz der MEK-Inhibition im Vergleich zum	Ergänzung mit Hinweis auch auf negative Studien erforderlich; Erkenntnisstand unzureichend dargelegt	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
		Kontrollarm eine höhere Ansprechrate als im Kontrollarm, aber keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (pooled Hazard Ratio 0,75 (95%-CI 0,30 – 1,86) (Referenznummer zu: Musacchio et al.: Can Treat Rev 110, 102458, 2022).		
7.2, S. 78	Hintergrundtext: Trametinib stellt damit eine neue Standardbehandlungsoption für Patienten mit rezidivierendem niedriggradigem serösem Karzinom dar.	Satz streichen	Aussage „Standardbehandlungsoption“ aufgrund der Datenlage nicht ausreichend begründet, zudem – weder evidenzbasiert, noch formal – gleichzusetzen mit oder vorzuziehen vor der Möglichkeit des Einsatzes einer zugelassenen Therapie (z. B. Caelyx; siehe auch Suppl. App. zu Gershenson et al., Lancet 2022; 399: 541 – 531).	keine Änderung
8.3, S. 96		Ergänzungen der Referenzen im Statement 8.8. und im Hintergrundtext mit Einbindung der aktuellen Datenlage zur Studie und Darlegung der Daten (vgl. Aronson et al: Lancet Oncol 24: 1.109 – 1.118, 2023) angezeigt.	Angesichts der aktualisierten Auswertung mit Persistenz eines OS-Benefits (HR 0,70; sign., Δ median ca. 11 Monate) in Langzeitnachsichtungen bedarf es einer näheren Darlegung zu „geprüft 2023“ zur Aussage des Statements mit „keine überzeugenden Daten“; im derzeitigen Hintergrundtext nicht ausreichend berücksichtigt.	Referenz wurde ergänzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			Angabe der Referenz 442 allein nicht ausreichend. Ergänzung im Hintergrundtext für eine Aufrechterhaltung des Votums zur HIPEC („keine Standardtherapie“, „nicht außerhalb kontrollierter Studien“) empfohlen, Dies vor dem Hintergrund, dass – so unsere Beobachtung – HIPEC im Einzelfall nachgefragt wird.	
8.5, S. 98	Empfehlung 8.10: *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien vor (siehe 8.6. und 8.7.)	*Satz streichen	Aussage des Satzes nicht korrekt; siehe auch Angaben und Grundlagen zu Empfehlung 8.7	Änderung in *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien /PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6. und 8.7.)
9.2.2, S. 104	Zur Empfehlung 9.7: *Off-Label in Kombination mit Bevacizumab	**Off-Label als Chemotherapie Carboplatin/pegylisiertes liposomales Doxorubicin und Off-Label dieser Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab in dieser Indikation	Korrektur erforderlich, da dieser Off-Label-Hinweis sich nur auf die Kombination mit Carboplatin/pegylisiertes liposomales Doxorubicin bzw. die Kombination	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			dieser Chemotherapie im Kombination mit Bevacizumab bezieht	
9.2.2, S. 104	Empfehlung 9.8: Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.	Ergänzung in der Empfehlung: Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlungen geprüft werden.	Die Vortherapie (z. B. Zeitdauer seit der und Wirkstoff einer vorherigen Erhaltungstherapie) sollte in der Prüfung berücksichtigt werden. Zudem ist die Evidenz zur Erhaltungstherapie im Rezidiv geknüpft an die jeweiligen Studiengrundlagen, die für die Fallentscheidung zu beachten sind.	Diskussion beim nächsten LL- Gruppen-Treffen
9.2.2, S.105	Empfehlung 9.9: Als Erhaltungstherapie sollen folgende Substanzen eingesetzt werden: Bevacizumab Niraparib, Olaparib, Rucaparib	Evidenzbasiertes Statement 9.9: Als Erhaltungstherapie sind verfügbar: Bevacizumab Niraparib, Olaparib, Rucaparib Alternativ: Evidenzbasiertes Empfehlung 9.9: Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzen eingesetzt werden: Bevacizumab Niraparib, Olaparib, Rucaparib	Eine „Soll“-Empfehlung zum generellen Einsatz ist zu weitgehend, da der Einsatz stets fallbezogen zu prüfen ist (siehe Empfehlung 9.8). Zur Bevacizumab-Erhaltung fehlt ein Beleg des OS-Vorteils bzw. (GOG-213) ist diskutabel. Die Studien zur Erhaltungstherapie (Rezidiv) zu Niraparib (NOVA), Olaparib (SOLO2) und Rucaparib (ARIEL) zeigen keine signifikanten OS-Vorteile. Zudem sind Komorbiditäten und Toxizität stets fallbezogen zu berücksichtigen.	Diskussion beim nächsten LL- Gruppen-Treffen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
9.2.2, S. 105	Hintergrundtext: Aktuell liegen Daten zu einer weiteren Kombinationstherapie vor. Die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab konnte in der GOG 213 gegenüber der Standardchemotherapie eine Verbesserung auch des Gesamtüberlebens belegen	Prüfen und sofern nicht mit Referenz belegt, streichen	Gemäß Coleman et al., Lancet Oncol 18: 779 – 791, 2017 war zum Bevacizumab+CT vs- CT-Vergleich OS der primäre Endpunkt und primär mit HR 0,829; 95% CI 0,683–1,005; p=0,056) ausgewiesen; Sensitivitätsanalysen führten zu HR 0,823 (95% CI 0,680–0,996; p=0,0447) (siehe Diskussion in der Publikation) Woher kommt die Aussage („aktuell“) im Hintergrundtext? Quellenangabe fehlt.	Referenz GOG 213 wurde ergänzt
9.2.2, S. 105	Hintergrundtext: Hierbei ist allerdings zu ergänzen, dass Patientinnen, die direkt unter einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-inhibitor progredient sind, nur einen überschaubaren Benefit einer erneuten PARPi Erhaltungstherapie aufzeigen, so dass dies individuell besprochen werden sollte (OREO-Studie) [556].	Streichen und Vorschlag für Textänderung: Da die bisherige Datenlage in der Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms keinen Beleg der Verbesserung patientenrelevanter Ergebnisse (z. B. Gesamtüberleben, Morbidität) zugunsten eines erneuten Einsatzes einer Bevacizumab-basierten oder einer erneuten PARP-Inhibitor- basierten Erhaltungstherapie erbracht hat, ist eine Vortherapie mit Bevacizumab und/oder PARP-Inhibition zu berücksichtigen.	Die Aussage bezieht sich auf die OREO-Studie, zu der als Referenz ein Abstract einer ESMO-Congress-Präsentation 2021 angegeben wird; es ist keine Vollpublikation angegeben (methodischer Einwand; Abstract nicht ausreichend) Methodisch prüfen: Ergebnisse in der Quelle: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106987?tab=results Zudem wäre hinsichtlich der Daten näher im Hintergrundtext darzustellen: Zum sekundärer Endpunkt OS:	Ergänzung Literatur, Evidenzbewertung beim nächsten Update

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			BRCA1/2-positives Kollektiv: Erhaltungstherapie mit Olaparib versus Placebo: medianes OS 20,1 versus 20,9 Monate. BRCA1/2-negatives Kollektiv: Erhaltungstherapie mit Olaparib versus Placebo: medianes OS 23,2 versus 30,2 Monate. Diese Daten begründen keine Empfehlung für einen Einsatz „PARPi nach PARPi“	
9.2.2, S. 106	Hintergrundtext: Des Weiteren konnte ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen, die mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt wurden, im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet werden; wobei dieser Effekt nur in der	Text streichen	Die Studie zur Referenz 563 prüft nicht Bevacizumab; Ausführungen hier nicht relevant.	Wurde verschoben direkt unterhalb von Statement 9.7: Des Weiteren konnte ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen, die mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt wurden, im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet werden; wobei dieser Effekt nur in der Subgruppe der partiell

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Subgruppe der partiell platinsensitiven Rezidive beobachtet wurde [563]. In dieser Subgruppe konnte bisher allerdings keine Überlegenheit einer Nicht-Platinhaltigen Therapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zu einer platinhaltigen Therapie aufgezeigt werden [564]. Somit ist auch in dieser Subpopulation der Standard eine platinbasierte Therapie.			platinsensitiven Rezidive beobachtet wurde [563]. In dieser Subgruppe konnte bisher allerdings keine Überlegenheit einer Nicht-Platinhaltigen Therapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zu einer platinhaltigen Therapie aufgezeigt werden [564]. Somit ist auch in dieser Subpopulation der Standard eine platinbasierte Therapie.
9.2.2, S. 107/108	Hintergrundtext mit Darlegung der Studien zur Rezidiv-Therapie mit Rucaparib auf Basis der Studie 10 und ARIEL2-Studie	Deutliche Text-Kürzung und -Änderung	Deutliche Textkürzung, weil sich die Empfehlungen ausschließlich auf die Erhaltungstherapie (nicht die tumorreduzierende Rezidivtherapie) beziehen. In Verbindung mit dem Rote-Hand-Brief, der bereits seit 05/2022 bekannt ist, sollten nur kurz die „Eckdaten“ der Studien und mit Hinweis auf das kürzere Gesamtüberleben nach Zwischenauswertung der ARIEL4-Studie beschrieben werden. Konkreter Hinweis	Hintergrundtext gekürzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			auf Aussetzung der Empfehlung seit Mai 2022 (LL-Version 5.1) angezeigt.	
9.2.2., S. 10 8	Hintergrundtext: Trotzdem kann die Monotherapie mit Rucaparib für Patientinnen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, eine Option sein.	Satz streichen	Satz widerspricht den Hinweisen im Rote Hand-Brief vom 06.05.2022; dort: „Während diese Prüfung läuft, wird Ärzten und Ärztinnen empfohlen, bei der obige Behandlungsindikation keine Monotherapie mit Rucaparib einzuleiten.“ Zudem hatte die EMA in Ihrer Stellungnahme vom 22.07.2022 bekannt gegeben (https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends- The recommendation follows the review of final data from the ARIEL4 study,¹ which compared Rubraca with chemotherapy in patients whose cancer had come back after at least two previous treatments and who were still eligible for further chemotherapy. The final analysis of overall survival showed that Rubraca was not as effective as chemotherapy at prolonging patients' lives: those treated with Rubraca lived for an average of 19.4 months,	Hintergrundtext angepasst

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
			compared with 25.4 months for patients receiving chemotherapy. As a result, doctors should not start third-line treatment with Rubraca in new patients. Doctors should inform patients already receiving Rubraca for this indication of the latest data and recommendations, and consider other treatment options. ...“ Siehe auch: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/rubraca	
9.2.2., S.108	Darstellung und Verortung der Empfehlung 9.10	Streichung	Begründung siehe oben	Empfehlung ist ausgesetzt, Diskussion beim nächsten LL-Gruppen-Treffen
12.1, S.127	Empfehlung 12.2: Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten (WHO 2004) werden seit 2014 als low-grade-seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll bei Angabe eines low-grade-serösen Karzinoms zusätzlich zwischen	Umformulierung zum besseren Verständnis empfohlen	Zwar ist angegeben, dass die Empfehlung geprüft wurde; vor dem Hintergrund, dass die WHO-Klassifikation 2020 die aktuelle Version ist, sind die Angaben (insbesondere Klammern) eher verwirrend; Bitte um Klärung	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors (WHO 2004) subklassifiziert werden.			
12.1., S. 127	Hintergrundtext: Referenz 524, Textformulierungen	Referenz und Hintergrundtext prüfen	Referenz „passt nicht“, Formulierungen „Nach aktueller WHO-Klassifikation nun ...“ beziehen sich auf WHO 2014 oder 2020? Unklar.	Korrektur der Referenz
12.1., S.129	Empfehlung 12.5: Bei einseitigem FIGO IA/C soll die Operation fertilitätserhaltend erfolgen. Auch bei FIGO IB und höheren Stadien ist ein Fertilitätserhalt vertretbar. Über das etwaige damit verbundene erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden. Sowie nachfolgender Hintergrundtext	prüfen	Empfehlung „soll“ im ersten Satz auf Basis von LoE 2+ und mit Bewertung „0“ und angesichts des Hintergrundtextes prüfen. Im Hintergrundtext folgt eine „kann“-Aussage.	Empfehlungsgrad und Hintergrundtext aktualisiert: A und „soll“

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
15, Seite 139	Hintergrundtext: Die Durchführung einer interdisziplinären Tumorkonferenz zur Festlegung der weiteren Therapie erscheint empfehlenswert	Text als Änderungsvorschlag: Die Durchführung einer interdisziplinären Tumorkonferenz dient der Festlegung der weiteren Therapie. Das Ergebnis der Tumorkonferenz wird fallbezogen in einem schriftlichen, interdisziplinären Protokoll festgehalten.	Die Formulierung „erscheint ... empfehlenswert“ wird, auch angesichts der aufgebauten Versorgungsstrukturen, als unzureichend bewertet. Zudem, auch angesichts der sektorenübergreifenden Versorgung betroffener Patientinnen, wird die Erwähnung des Tumorkonferenzprotokolls im Hintergrundtext empfohlen; dazu Textvorschlag.	Änderungsvorschlag umgesetzt
5.1.	Frauen mit einer MSH2- oder MLH1- Mutation haben bis zum Alter von 40 Jahren mit 1 % noch ein geringes Risiko an einem Eierstockkrebs zu erkranken, das dann jedoch bis zum 70. Lebensjahr mit 24 % (MSH2) bzw. 20 % (MLH1) stark ansteigt	Frauen mit einer MLH1- , MSH2, MSH6 – oder PMS2-Mutation haben bis zum Alter von 40 Jahren noch ein geringes Risiko an einem Eierstockkrebs zu erkranken, das dann je nach Mutation und Lebensdekade bis zum 70. Lebensjahr unterschiedlich stark ansteigt (kumulatives Ovarialkarzinom-Risiko 11% (MLH1), 17%, (MSH2), 10% (MSH 6) und 3% (PMS2).	Siehe beigegefügtes Blatt	Änderung übernommen
6.2.1	Um mögliche Patientinnen mit Lynch - Syndrom zu erfassen sollte eine immunhistochemische	Um mögliche Patientinnen mit Lynch - Syndrom zu erfassen soll bei jedem neu diagnostizierten Ovarialkarzinom eine immunhistochemische Untersuchung der MMR- Proteine erfolgen.	Siehe beigegefügtes Blatt	keine Änderung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Umgang mit Kommentar
	Untersuchung der MMR- Proteine erfolgen.			

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie.....	7
Tabelle 2: Schema der Evidengraduierung nach SIGN:.....	15
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade	17
Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke	18
Tabelle 5: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Version 6.....	34
Tabelle 6: Eingetroffene Kommentare aus dem Konsultationsverfahren und deren Bearbeitung	57

12. Literaturverzeichnis

1. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. 2000; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618617/>
2. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. 2006; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009163/>
3. Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Buhling KJ, Bahra M, Neuhaus P, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. J Surg Oncol. 2010;102:656-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20734422/>
4. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD007822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556785/>
5. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2009;112:265-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18937969/>
6. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:289-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270612/>
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN #75: Epithelial ovarian cancer A national clinical guideline. 2003; URL: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf
8. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(4):439-449. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705695/>
9. Gershenson D, Miller A, Brady W, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet. 2022;399(10324):541-553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123694/>
10. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2021;385(23):2123-2131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874631/>