



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär  
fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom,  
Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel;  
Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib)

Vom 20. Februar 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	25
4.	Verfahrensablauf .....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	41
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>42</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	42
2.	Bewertungsentscheidung .....	42
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2	Nutzenbewertung .....	42
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>43</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	50

<b>5.</b>	<b>Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1</b>	<b>Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....</b>	<b>52</b>
<b>5.2</b>	<b>Stellungnahme der MSD Sharp &amp; Dohme GmbH.....</b>	<b>81</b>
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der Roche Pharma AG.....</b>	<b>89</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme der Eisai GmbH.....</b>	<b>95</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH.....</b>	<b>102</b>
<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme des vfa.....</b>	<b>108</b>
<b>5.7</b>	<b>Stellungnahme DGGG, DGHO, NOGGO.....</b>	<b>113</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>137</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>137</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>152</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juli 2024 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. August 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation**

Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

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

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

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

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

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

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Pembrolizumab sowie Dostarlimab zugelassen. Der Wirkstoff Olaparib ist zur Erhaltungstherapie zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

In Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, wird dieses bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt konkretisiert:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.

In der aktuellen S3-Leitlinie<sup>2</sup> liegt für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den pMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom pMMR-Status und somit für eine diesbezüglich

---

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024.

unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß den Empfehlungen dieser Behandlungssituation kann eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3- Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischem Experten ausgeführt, dass die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel) den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht.

Bei den Wirkstoffen Pembrolizumab und Dostarlimab (jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem für dieses Anwendungsgebiet zugelassen (Zulassung Pembrolizumab am 21.10.2024; Zulassung Dostarlimab am 15.01.2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Pembrolizumab und Dostarlimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Aufgrund der evidenzbasierten Empfehlung des Einsatzes der Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der S3-Leitlinie gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung dieser Wirkstoffe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet somit derzeit als Therapiestandard in der Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellt.

Da die Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGBV für die zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab und Dostarlimab in den zu bewertenden Anwendungsgebieten noch ausstehen, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung der neu zugelassenen Wirkstoffe auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnten diese Wirkstoffe in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.

Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse somit zudem den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für eine aktive Therapie für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR vor.

In Anbetracht dessen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie vorsieht, wird für diese Phase der Behandlungssequenz das „beobachtende Abwarten“ als ein geeigneter Vergleich erachtet.

Insgesamt wird daher vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.

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

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie DUO-E vor. Die Studie wird in 202 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Amerika durchgeführt.

Die Studie DUO-E umfasst 3 Studienarme:

- Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo (Arm A),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status eingeschlossen. Neben Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung im International-Federation-of-Gynecology-and-Obstetrics (FIGO)-Stadium III oder im FIGO-Stadium IV wurden auch Patientinnen mit Rezidiv, deren Heilungschancen durch eine Operation allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie gering sind, eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Nur für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Behandlung zulässig, sofern diese im Rahmen einer adjuvanten Behandlung (als Teil der vorbereitenden bzw. adjuvanten Krebsbehandlung, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgen konnte) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Behandlung und dem Zeitpunkt des nachfolgenden Rezidivs mindestens 12 Monate lagen.

Insgesamt wurden in die Studie 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 in einen der 3 Behandlungsarme randomisiert (Arm A, N = 241; Arm B, N = 238; Arm C, N = 239). Stratifiziert wurde dabei nach MMR-Status (defizient vs. profizient), Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und geographischer Region (Asien vs. Rest der Welt).

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Durvalumab oder Placebo über mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen. Anschließend erhielten die Patientinnen, die keine Anzeichen für eine radiologische Krankheitsprogression aufwiesen, je nach Therapiearm eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Placebo (Arm B), Durvalumab und Olaparib (Arm C) oder Placebo (Arm A). Für die Bewertung werden die Patientinnen mit pMMR-Status aus Arm A und Arm C herangezogen.

Der in der Erhaltungstherapie im Arm A durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie DUO-E entspricht hinreichend einer Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Primärer Endpunkt der Studie DUO-E war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie DUO-E liegen 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 30.06.2022: Futility-Analyse zum PFS für die globale Population
- Datenschnitt vom 12.04.2023: Primäre Analyse des PFS für die globale Population
- Datenschnitt vom 18.10.2023: 120-Tage-Safety-Update für die Food and Drug Administration (FDA).

Der pharmazeutische Unternehmer legt den präspezifizierten Datenschnitt vom 12.04.2023 für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, sowie für den Datenschnitt vom 18.10.2023 Auswertungen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. Aus den verfügbaren Informationen geht nicht hervor, dass die FDA den Datenschnitt vom 18.10.2023 explizit nachgefordert hat. Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 12.04.2023 herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigt sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Diesbezüglich zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben nur bei Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung. Bei der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil nur bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten dieser Effektunterschied vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße und der zugrunde liegenden Biologie der entsprechenden Krankheitsstadien diskutiert und eine separate Betrachtung dieser Stadien als nicht sinnvoll erachtet.

Aufgrund der Effektmodifikation hält es der G-BA vorliegend für sachgerecht, in der Gesamtbewertung eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen in Abhängigkeit des Merkmals

„Krankheitsstatus zu Baseline“ vorzunehmen. Dabei wird in der vorliegenden Bewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat bewertet. Dieses Vorgehen wird unter Berücksichtigung des Anteils der Subgruppen an der Gesamtpopulation der Studie, dem Ausmaß der Effektunterschiede zwischen den Subgruppen und der klinisch relevanten Abgrenzung zwischen neu diagnostizierter Erkrankung und rezidivierender Erkrankung für sinnvoll erachtet. In der Studie DUO-E war der Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) ein Stratifikationsfaktor.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.

Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich hier kein Vorteil ableiten lässt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und Patient Global Impression of Severity (PGIS) erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24*

Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhobenen Endpunkte werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln/Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt sexuelle/vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.

### *Patient Global Impression of Severity (PGIS)*

Zum PGIS legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um  $\geq 1$  Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um  $\geq 1$  Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbildet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung werden herangezogen.

Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zum PGIC legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, sind in der Auswertung somit nicht berücksichtigt. Eine leichte Verschlechterung stellt jedoch ebenfalls eine patientenrelevante Veränderung dar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

## Lebensqualität

### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie DUO-E traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Spezifische UE*

### *Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll ist der Auswahlprozess der PRO-CTCAE Items intransparent und die Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib nicht nachvollziehbar. Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### *Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs*

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UEs basieren auf einer Kombination der UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) für Durvalumab und den in der Studie erhobenen AESI für Olaparib (u. a. neue primäre Malignität, MDS / AML) sowie UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) für Durvalumab, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache weniger wahrscheinlich ist und / oder die meistens oder normalerweise durch andere Ursachen begründet sind. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht geeignet für die Abbildung von immunvermittelten UEs.

Für den PRO-CTCAE und die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen somit jeweils keine geeigneten Daten vor.

### *Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)*

Für den Endpunkt MDS/AML (SUEs) trat in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Pneumonitis (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Anämie (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.

#### a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittel des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittel des EORTC QLQ-C30), die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt.

Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

#### b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittels des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.

Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich moderate Nachteile.

Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib kein Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wird als niedrig bewertet.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf. Daraus ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aller Effektschätzungen zu patientenberichteten Daten.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Zu a)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage.

Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu b)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Zusatznutzen fest.

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

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

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind weitgehend rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aus methodischen Gründen insgesamt mit Unsicherheiten verbunden, die sich maßgeblich aus folgenden Aspekten ergeben:

Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine Inzidenz zugrunde gelegt, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst. Zudem wurde die Verteilung der FIGO-Stadien nicht adäquat ermittelt und es ist unklar, inwieweit die Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen, repräsentativ sind. Ebenso ist fraglich, ob der Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit einer Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

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

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

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m)<sup>3</sup> des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)<sup>3</sup>, des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup> und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl)<sup>4</sup>.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Behandlungsdauer:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>4</sup> DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 25.04.2024]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Durvalumab	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Paclitaxel <sup>5</sup>				
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

#### Verbrauch:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 =	637 mg	1 x 600 mg +	4 – 6	4 x 600 mg +

<sup>5</sup> S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0 – September 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	637 mg oder AUC 6 = 764,3 mg	– 764,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg		4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	4 – 6	4 x 300 mg + 4 x 30 mg – 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	8, 5 – 10,0	25,5 x 500 mg – 30 x 500 mg
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 – 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin + Paclitaxel <sup>5</sup>					
Carboplatin	AUC 6 = 764,3 mg	764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

#### Kosten:

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

## Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder

bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines

bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

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

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

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

mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

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

## Rechtswirkungen der Benennung

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

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

## Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR)“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 18.12.2024

## Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 21. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. August 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Januar 2025 4. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



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

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

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib)**

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 26. Februar 2025 (BAnz AT 17.03.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Durvalumab**

Beschluss vom: 20. Februar 2025

In Kraft getreten am: 20. Februar 2025

BAnz AT 31.03.2025 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2024):**

Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib gegenüber Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten:**

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↓	Nachteile bei Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Geschmacksveränderung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor. Im Detail Nachteil bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-86), sofern nicht anders indiziert.

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↓	Nachteile bei Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Geschmacksveränderung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor. Im Detail Nachteil bei den spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie DUO-E: noch laufende, 3-armige, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

- Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo<sup>2</sup> (Arm A) **vs.**
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B) **vs.**
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C)

Relevante Teilpopulation: Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) (Arm A vs. Arm C)

<sup>2</sup> Der in der Erhaltungstherapie im Arm A durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie DUO-E entspricht hinreichend einer Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>a</sup>		Carboplatin + Paclitaxel <sup>b</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>c</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N <sup>c</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	191	n. e. 46 (24,1)	192	25,9 [25,1; n. b.] 64 (33,3)	0,68 [0,46; 0,99] 0,044
Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline					
rezidivierend	99	n. e. 25 (25,3)	101	n. e. 26 (25,7)	1,04 [0,60; 1,81] 0,883
neu diagnostiziert	92	n. e. 21 (22,8)	91	25,1 [17,4; n. b.] 38 (41,8)	0,45 [0,26; 0,77] 0,003
Interaktion: 0,033					

## Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
	191	15,0 [12,4; 18,0] 108 (56,5)	192	9,7 [9,2; 10,1] 148 (77,1)	0,57 [0,44; 0,73] <0,0001 AD: +5,3 Monate
<b>Symptomatik (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>f</sup>					
Fatigue	163	1,3 [0,8; 1,4] 127 (66,5)	149	1,4 [1,3; 2,0] 122 (63,5)	0,98 [0,76; 1,26] 0,859
Übelkeit und Erbrechen	163	2,8 [2,2; 3,5] 110 (57,6)	149	6,0 [3,6; 9,6] 81 (42,2)	1,60 [1,20; 2,15] 0,002 AD: -3,2 Monate
Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline					
rezidivierend	99	2,8 [1,4; 4,1] 63 (63,6)	101	7,0 [3,6; n. b.] 39 (38,6)	2,16 [1,45; 3,25] < 0,001 AD: -4,2 Monate
neu diagnostiziert	92	3,4 [2,7; 5,1] 47 (51,1)	91	5,2 [2,1; 9,6] 42 (46,2)	1,17 [0,77; 1,78] 0,473
Interaktion: 0,036					
Schmerzen	163	3,5 [2,1; 6,0] 98 (51,3)	149	2,8 [2,1; 4,1] 100 (52,1)	0,81 [0,61; 1,08] 0,153
Dyspnoe	163	2,9 [2,1; 4,2] 103 (53,9)	149	4,2 [3,4; 8,7] 81 (42,2)	1,37 [1,02; 1,84] 0,037 AD: -1,3 Monate

Schlaflosigkeit	163	5,1 [3,4; 17,0] 78 (40,8)	149	9,0 [3,5; 15,1] 71 (37,0)	1,05 [0,76; 1,46] 0,744
Appetitverlust	163	3,4 [2,7; 4,2] 110 (57,6)	149	7,7 [4,1; 14,4] 73 (38,0)	1,74 [1,29; 2,35] < 0,001 AD: -3,3 Monate
Verstopfung	163	3,5 [2,1; 6,0] 97 (50,8)	149	9,7 [3,5; n. b.] 68 (35,4)	1,52 [1,12; 2,09] 0,008 AD: -6,3 Monate
Diarrhö	163	6,1 [4,1; 12,5] 80 (41,9)	149	5,1 [3,5; 8,8] 79 (41,1)	0,93 [0,68; 1,28] 0,657
EORTC QLQ-EN24 <sup>f</sup>					
Lymphödem	156	2,0 [1,4; 2,2] 115 (60,2)	148	2,1 [1,5; 2,9] 101 (52,6)	1,33 [1,01; 1,74] 0,051
urologische Symptome	156	7,0 [4,1; 14,2] 73 (38,2)	148	9,6 [6,0; n. b.] 66 (34,4)	1,13 [0,81; 1,58] 0,482
gastrointestinale Symptome	156	4,2 [2,8; 13,3] 78 (40,8)	148	9,6 [6,8; 18,2] 66 (34,4)	1,33 [0,95; 1,85] 0,094
sexuelle / vaginale Probleme	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>				
Rücken- und Beckenschmerzen	156	15,1 [7,8; n. b.] 63 (33,0)	148	10,5 [6,9; 17,9] 63 (32,8)	1,02 [0,71; 1,45] 0,929
Kribbeln / Taubheitsgefühl	156	1,4 [0,8; 1,4] 120 (62,8)	148	1,4 [0,9; 1,4] 117 (60,9)	0,94 [0,72; 1,22] 0,605
muskulärer Schmerz	156	2,1 [1,4; 2,8] 110 (57,6)	148	1,9 [1,4; 2,2] 109 (56,8)	0,86 [0,66; 1,13] 0,272
Haarausfall	156	0,7 [n. b.] 148 (77,5)	148	0,7 [n. b.] 141 (73,4)	1,03 [0,81; 1,30] 0,827
Geschmacksveränderung	156	1,4 [1,4; 2,2] 118 (61,8)	148	2,1 [1,4; 4,2] 87 (45,3)	1,55 [1,17; 2,06] 0,003 AD: -0,5 Monate
PGIS <sup>h</sup>	156	2,0 [1,4; 2,7] 101 (52,9)	147	2,8 [1,6; 4,2] 89 (46,4)	1,14 [0,86; 1,52] 0,398
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EQ-5D VAS <sup>j</sup>	156	4,1 [3,4; 9,7] 80 (41,9)	147	8,7 [4,2; 16,1] 69 (35,9)	1,19 [0,86; 1,65] 0,282
PGIC	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>				

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 <sup>k,l</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	163	3,5 [2,7; 5,1] 96 (50,3)	149	3,4 [2,1; 4,2] 97 (50,5)	0,94 [0,71; 1,25] 0,707
körperliche Funktion	163	2,8 [2,2; 3,5] 103 (53,9)	149	2,9 [2,1; 3,6] 98 (51,0)	0,96 [0,73; 1,27] 0,812
Rollenfunktion	163	2,1 [1,4; 2,7] 116 (60,7)	149	1,6 [1,4; 2,1] 115 (59,9)	0,92 [0,71; 1,20] 0,557
emotionale Funktion	163	6,0 [3,5; 13,4] 77 (40,3)	149	15,2 [7,1; n. b.] 61 (31,8)	1,24 [0,89; 1,74] 0,209
kognitive Funktion	163	2,7 [2,1; 2,9] 111 (58,1)	149	3,4 [2,2; 4,3] 94 (49,0)	1,23 [0,93; 1,62] 0,153
soziale Funktion	163	2,2 [1,6; 2,9] 107 (56,0)	149	2,8 [2,1; 3,6] 92 (47,9)	1,17 [0,88; 1,55] 0,288
EORTC QLQ-EN24 <sup>k</sup>					
sexuelles Interesse <sup>l</sup>	156	n. e. 36 (18,8)	148	n. e. 34 (17,7)	1,01 [0,63; 1,62] 0,983
sexuelle Aktivität <sup>l</sup>	156	n. e. 25 (13,1)	148	n. e. 33 (17,2)	0,68 [0,40; 1,14] 0,147
sexueller Genuss <sup>k</sup>	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>				
negatives Körperbild <sup>f, m</sup>	156	1,4 [1,0; 1,5] 117 (61,3)	148	1,4 [1,4; 2,1] 100 (52,1)	1,27 [0,97; 1,67] 0,080

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>a</sup>		Carboplatin + Paclitaxel <sup>b</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>c</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N <sup>c</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>n</sup></b>					
	191	0,1 [ 0,1; 0,1] 190 (99,5)	190	0,1 [ 0,1; 0,1] 190 (100)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	191	24,7 [24,7; n. b.] 69 (36,1)	190	n. e. 58 (30,5)	1,14 [0,80; 1,62] 0,470
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	191	3,4 [ 2,3; 6,2] 129 (67,5)	190	5,3 [ 3,1;12,2] 104 (54,7)	1,28 [0,99; 1,66] 0,063
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	191	n. e. 47 (24,6)	190	n. e. 37 (19,5)	1,19 [0,78; 1,85] 0,418
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>				
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>				
Immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>				
Immunvermittelte schwere UEs <sup>o</sup>	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>				
MDS / AML (SUEs) <sup>o</sup>	191	n. e. 0 (0)	190	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (schwere UEs) <sup>p</sup>	191	n. e. 3 (1,6)	190	n. e. 0 (0)	n. b. 0,112
Anämie (PT, schwere UEs) <sup>o</sup>	191	n. e. 46 (24,1)	190	n. e. 24 (12,6)	1,96 [1,21; 3,26] 0,007

- <sup>a</sup> gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib
- <sup>b</sup> gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo
- <sup>c</sup> Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die vom pU vorgelegten Angaben zu den in die Ereigniszeitauswertungen eingehenden Patientinnen sind im Abgleich mit den MMRM-Auswertungen nicht plausibel. Es wurde die Anzahl von Patientinnen angegeben, die in die MMRM-Auswertungen zur Änderung gegenüber Studienbeginn zu mindestens einem Zeitpunkt eingehen. Nur diese Patientinnen können Daten zur Ereigniszeitauswertung beitragen.
- <sup>d</sup> HR und KI: Cox-Modell mit proportionalen Hazards; p-Wert: log-Rang-Test; Bei allen Auswertungen außer für die Operationalisierungen zu Nebenwirkungen erfolgten die Berechnungen stratifiziert, und zwar nach Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Region (Asien vs. Rest der Welt).
- <sup>e</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>f</sup> Eine Zunahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>g</sup> Keine geeigneten Daten vorhanden, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.
- <sup>h</sup> Eine Zunahme um  $\geq 1$  Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“; die Skala wurde vom pU für die Analysen in Zahlenwerte von 1 [„keine Symptome“] bis 6 [„sehr schwer“] umgewandelt.).
- <sup>i</sup> keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
- <sup>j</sup> Eine Abnahme um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>k</sup> Zeit bis zur 1. Verschlechterung
- <sup>l</sup> Eine Abnahme um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>m</sup> Diese Skala wird abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
- <sup>n</sup> Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst
- <sup>o</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$
- <sup>p</sup> betrachtet wird die Operationalisierung der in der Studie erhobenen UE von speziellem Interesse; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

#### Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AML = akute myeloische Leukämie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDS = myelodysplastisches Syndrom; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N = Anzahl Patientinnen, die Daten zur Analyse beitragen; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIC = Patient Global Impression of Change; PGIS = Patient Global Impression of Severity; pMMR = Mismatch-Reparatur-Profilizienz; PRO-CTCAE = Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24 = Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

ca. 990 – 1 810 Patientinnen

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Durvalumab	17 845,36 € – 26 768,04 €
Carboplatin	1 268,44 € – 2 370,00 €
Paclitaxel	3 573,72 € – 5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Durvalumab	50 655,24 € – 59 594,40 €
Olaparib	38 349,68 € – 45 088,96 €
Gesamt	123 503,54 € – 127 370,88 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	6 873,00 €
Paclitaxel	15 545,68 €
Gesamt	22 418,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4 – 6	400 € – 600 €
<b>Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib</b>					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,5 – 10,0	850 € – 1 000 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Carboplatin + Paclitaxel					
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

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

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

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Olaparib (Lynparza)

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

**II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Durvalumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

20. Februar 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

Patientengruppe

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Olaparib (Lynparza)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 20. Februar 2025

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

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.03.2025 B3

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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriumkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096)

### Modul 1

(PDF 522,67 kB)

### Modul 2

(PDF 1,25 MB)

### Modul 3

(PDF 1,45 MB)

### Modul 4

(PDF 4,01 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 6,94 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,13 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1112/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi))

Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung**

- **der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,**
- **des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Stand der Information: August 2024

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,16 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 162,83 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024
- Mündliche Anhörung: 06.01.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2024-09-01-D-1096*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 15:55 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	23.12.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	12.12.2024
Roche Pharma AG	17.12.2024
Eisai GmbH	18.12.2024
Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)	20.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (NOGGO)	24.12.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Fr. Dr. Buschmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Diemert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Hr. Dr. Lenk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Dr. Martensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Eisai GmbH</b>						
Hr. Dr. Engelbrecht	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dahlems	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Willenbrock	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Hr. Prof. Dr. Tempfer	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Fr. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Priv.-Doz. Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend zu der am 02.12.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (IMFINZI®) Stellung (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096) [1].</p> <p><i>IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) [2].</i></p> <p><b>Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen</b></p> <p>Grundlage für die Nutzenbewertung ist die globale, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie DUO-E.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte anhand des Datenschnittes vom 12.04.2023 der Studie DUO-E für Patient:innen mit pMMR-Status, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen (nachfolgend als DUO-E Studienpopulation bezeichnet) zusammenfassend dargestellt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patient:innen mit pMMR-Status zeigte sich bei Behandlung mit Durvalumab+CTx+Olaparib ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,46; 0,99]; p=0,0440). Hierbei wurde das Mortalitätsrisiko unter Durvalumab+CTx+Olaparib gegenüber der zVT statistisch signifikant um 32% reduziert. Hinsichtlich des Merkmals „Krankheitsstatus“ zu Studienbeginn ergab sich eine Effektmodifikation. Hierbei zeigte sich in der Subgruppe der neu diagnostizierten Patient:innen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,77]; p=0,0030). Das Risiko zu versterben, wurde unter Durvalumab+CTx+Olaparib um 55% verringert.</p> <p>Zudem wurde für die Gesamtheit der Patient:innen mit pMMR-Status unter Durvalumab+CTx+Olaparib das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) um 5,3 Monate gegenüber der zVT verlängert und somit das Risiko für einen Progress oder Tod um 43% im Vergleich zur zVT reduziert (HR [95%-KI]: 0,57 [0,44; 0,73]; p&lt;0,0001).</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der Sicherheitsdaten ist zu beachten, dass in der Studie DUO-E die Kombinationstherapie aus Durvalumab+CTx+Olaparib mit Placebo+CTx verglichen wurde. Generell sind bei der Behandlung mit aktiven Substanzen mehr unerwünschte Ereignisse (UE) zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo. Das Sicherheitsprofil von Durvalumab+CTx+Olaparib entspricht den Sicherheitsprofilen der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einzelsubstanzen. Schwerwiegende bzw. schwere Effekte zeigten sich ausschließlich bei hämatologischen Parametern.</p> <p>Bezüglich der UE-Gesamtraten ergab die Behandlung mit Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zu CTx für Patientinnen mit pMMR-Status nur bei UE von speziellem Interesse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib (HR [95%-KI]: 1,32 [1,01; 1,72]; p=0,0392).</p> <p>Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib zeigten sich zudem für schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems die sich überwiegend dem Preferred Term (PT) Anämie zuordnen ließen.</p> <p>Insgesamt sind alle aufgetretenen UE den Ärzt:innen aus langjähriger Erfahrung mit den Einzelsubstanzen bekannt und in der Regel gut handhabbar.</p> <p>Anhand der patientenberichteten Symptomatik zeigte sich für die Items Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Geschmacksveränderung je ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte mittels Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Behandlungseffekte zuungunsten von Durvalumab+CTx+</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Olaparib bei den UE und der Symptomatik hatten somit keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.</p> <p>Für die genannten, statistisch signifikanten und in der Gesamtpopulation der Patient:innen mit pMMR-Status erstmals erreichten Wirksamkeitsverbesserungen, insbesondere des verringerten Sterberisikos, einer mit der zVT vergleichbaren Lebensqualität, sowie einem bekannten und gut behandelbaren Sicherheitsprofil, ergibt sich in der Gesamtschau auf Grundlage der Studie DUO-E ein geringer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie aus Durvalumab+CTx+Olaparib gegenüber der zVT Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten.</p> <p>Insbesondere für Patient:innen mit pMMR-Status mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich zudem auf Basis einer bisher nicht erreichten, erheblichen Reduktion des Sterberisikos für Durvalumab+CTx+Olaparib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p> <p>Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu einzelnen spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Betrachtung der Ergebnisse in den Subgruppen der neu diagnostizierten und der rezidivierenden Patient:innen</li><li>2. Einordnung der Ergebnisse zu der patientenberichteten Symptomatik und UE Anämien</li></ol>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Adäquater und leitliniengerechter Einsatz von Folgetherapien in der Studie DUO-E  4. Definition der zVT bei Patient:innen, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18 Z. 23 ff.	<p><b>1. Betrachtung der Ergebnisse in den Subgruppen der neu diagnostizierten und der rezidivierenden Patient:innen</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline stellt für verschiedene Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund der Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennt abgeleitet.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Für die Gesamtheit der Patient:innen mit pMMR-Status zeigte sich in der Studie DUO-E bei Behandlung mit Durvalumab+CTx+Olaparib ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,46; 0,99]; p=0,0440). Präspezifizierte Subgruppenanalysen zum Krankheitsstatus zeigten, dass neu diagnostizierte Patient:innen besonders stark von einer Therapie mit Durvalumab+CTx+Olaparib profitieren (HR [95%-KI]: 0,45</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p>c) <u>Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[0,26; 0,77]; p=0,0030). Das Ausmaß des Effektes ist somit in der Gruppe der neu diagnostizierten Patient:innen als erheblich einzustufen. Für die Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung war das Ergebnis zum Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,04 [0,60; 1,81] p=0,8825).</p> <p>Für die Betrachtung der Subgruppenergebnisse ist es wichtig zu berücksichtigen, dass es sich bei der untersuchten Zielpopulation hinsichtlich der prognostischen Faktoren um ein per se heterogenes Kollektiv handelt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie DUO-E wurden Patient:innen untersucht, deren Diagnose im FIGO Stadium III oder IV (Subgruppe „neu diagnostiziert“) erfolgte sowie Patient:innen, die eine rezidivierende Erkrankung aufwiesen (Subgruppe „rezidivierend“). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die neu diagnostizierten Patient:innen keine vorherige Behandlung mit einer systemischen Therapie für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom erfahren haben, während für die rezidivierenden Patient:innen eine systemische Behandlung im adjuvanten Setting erlaubt war. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist im adjuvanten Setting abhängig vom Stadium der Erkrankung und des individuellen Risikos der Patient:innen eine Strahlentherapie oder eine Chemotherapie (ggf. in Kombination mit einer</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittel des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittel des EORTC QLQ-C30), die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strahlentherapie) empfohlen. Der Zeitpunkt der Diagnose, die Art der Vorbehandlung sowie das rezidivfreie Intervall nach der letzten systemischen Therapie können Einfluss auf die Eignung der Patient:innen für die weiteren Therapieoptionen haben.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es von großer klinischer Relevanz, dass für das PFS – trotz der genannten Unterschiede – sowohl für die Subgruppe der neu diagnostizierten Patient:innen (HR [95%-KI] 0,44 [0,30; 0,64], p&lt;0,0001) als auch der rezidivierenden Patient:innen (HR [95%-KI] 0,70 [0,50; 0,98], p=0,0350) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab+Olaparib+CTx gegenüber der zVT gezeigt werden konnten [3]. Im Fazit ist festzuhalten, dass sowohl Patient:innen mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung von einer Therapie mit Durvalumab+Olaparib+CTx profitieren. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose in Bezug auf das Krankheitsstadium sowie durch mögliche Vorbehandlungen (z. B. eine intensive Radiochemotherapie bei rezidivierenden Patient:innen) kann der Therapieeffekt von Durvalumab+CTx+Olaparib bei Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung stärker ausgeprägt sein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>d) <u>Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie DUO-E zeigte sich für die Gesamtpopulation der Patient:innen mit pMMR-Status ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Insbesondere Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn profitieren von einer bisher nicht erreichten, erheblichen Reduktion des Sterberisikos für Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT. Hieraus ergibt sich unter Berücksichtigung des bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofils insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p> <p>Auf Grundlage des statistisch signifikanten Vorteils beim PFS, des gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils sowie der vergleichbaren Lebensqualität zwischen den Studienarmen ist bei Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung nicht von einem geringeren Nutzen auszugehen.</p>	<p>erhoben mittels des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p> <p>Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich moderate Nachteile.  Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib kein Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18 f Z. 33 ff.	<p><b>2. Einordnung der Ergebnisse zu der patientenberichteten Symptomatik und UE Anämien</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung</i></p> <p><i>Für Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen auf der negativen Seite bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zu <b>1. Betrachtung der Ergebnisse in den Subgruppen der neu diagnostizierten und der rezidivierenden Patient:innen</b></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung</i></p> <p><i>Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der negativen Seite steht für diese Patientinnen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Des Weiteren zeigen sich bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung ebenfalls Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Studienbeginn aufgrund der vorliegenden negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die erwähnten Symptome und Nebenwirkungen können den allgemein bekannten und behandelbaren Nebenwirkungen der Einzelwirkstoffe zugeordnet werden [2, 4-6].</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist der im Dossier abgeleitete geringe Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation dadurch nicht in Frage zu stellen. Insbesondere ergibt sich auch mit Blick auf die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Population (vgl. oben) kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung.</p> <p>Im Folgenden wird entsprechend darauf Bezug genommen:</p> <p><b>Patientenberichtete Symptomatik:</b></p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen</i></p> <p>Für die Morbidität zeigte sich auf der Skala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Gesamtpopulation der Patient:innen mit pMMR-Status, ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib in den Ergebnissen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Die genannten Symptome gehören zu den bekannten Nebenwirkungen der eingesetzten</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Substanzen und zeigten keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p><i>Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung</i></p> <p>Für die Items Appetitverlust und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 sowie das Item Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib. Die genannten Symptome zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Zusammengefasst gehören die genannten Symptome überwiegend zu den bekannten Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen, die jedoch keinen statistisch signifikanten, negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse:</b></p> <p><i>Anämie (schwere UEs)</i></p> <p>Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib zeigten sich in der SOC Erkrankungen des</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutes und des Lymphsystems, die sich überwiegend dem PT Anämie zuordnen ließen. Hierbei zeigte sich für schwere UE innerhalb des PT Anämie ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib. Eine Anämie gehört zu den bekannten Nebenwirkungen von Durvalumab und Olaparib, für deren Behandlung Ärzt:innen inzwischen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen. Dabei besteht gemäß Fachinformation die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung der Nebenwirkungen.</p> <p>Entsprechend traten die Ereignisse in der Regel transient auf. Des Weiteren wurden keine erhöhten Hospitalisierungsraten aufgrund von Anämien zwischen den Behandlungsarmen beobachtet: Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm 17,4% und CTx-Arm 16,7%. Der Anteil an Patient:innen mit behandlungspflichtiger Anämie im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm war vergleichbar mit dem Chemotherapie Arm [7].</p> <p>Bei einer Interpretation der UE in der Studie DUO-E ist generell zu beachten, dass sich im Interventionsarm nach der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab eine Behandlung mit Durvalumab+Olaparib anschließt, im Vergleichsarm jedoch nur eine</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Placebo. Bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz sind vermehrt UE zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo.</p> <p>Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.</p> <p>Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Durvalumab+CTx+Olaparib weitestgehend den bekannten Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen. Die aufgetretenen Symptome und UE sind bekannt, in der Regel durch erfahrene Ärzt:innen gut handhabbar und zeigten keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die beobachteten Symptome und Nebenwirkungen mindern den beobachteten, erheblichen Therapieeffekt beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Gesamtheit der Patient:innen der DUO-E Studienpopulation mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status ergibt sich weiterhin insgesamt ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> im Vergleich zur zVT.</p> <p>Insbesondere für <b>Patient:innen mit neu diagnostizierter</b> Erkrankung zu Studienbeginn, ergibt sich zudem auf Basis einer bisher nicht erreichten, erheblichen Reduktion des Sterberisikos für Durvalumab+CTx+Olaparib ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.42ff Z. 5 ff.	<p><b>3. Adäquater und leitliniengerechter Einsatz von Folgetherapien in der Studie DUO E</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Für den Datenschnitt vom 12.04.2023 liegen im Dossier keine detaillierten Angaben zu Folgetherapien vor, die auch einzelne Wirkstoffe umfassen, sondern ausschließlich Angaben dazu, wie viele Patientinnen insgesamt eine Folgetherapie erhielten bzw. zu übergeordneten Wirkstoffkategorien. [...]</i></p> <p><i>Ein relevanter Anteil von 26 % der Patientinnen mit Progress im Interventionsarm bzw. 28 % der Patientinnen mit Progress im Kontrollarm hat dagegen unter dieser Annahme keine Folgetherapie erhalten. [...]</i></p> <p><i>Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [12] empfiehlt bei Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitorthherapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib. Zudem wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen vom G-BA für diese Therapie festgestellt [14]. Auf Basis dieser Leitlinienempfehlungen ist davon auszugehen, dass Immuntherapien wie Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im deutschen Versorgungskontext wesentlich häufiger eingesetzt werden als in der Studie DUO-E.“</i></p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wird als niedrig bewertet.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf. Daraus ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aller Effektschätzungen zu patientenberichteten Daten.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Bezugnehmend auf die obigen Ausführungen des IQWiG, wurden mit dieser Stellungnahme Angaben zu Folgetherapien für den Datenschnitt vom 12.04.2023 nachgereicht.</p> <p>In Bezug auf alle Patient:innen im jeweiligen Studienarm mit pMMR-Status hatten zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts 41,9% (80 Patient:innen) im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und 55,7% (107 Patient:innen) im CTx-Arm eine Folgetherapie erhalten [8]. Bei der Wahl der Folgetherapie stand es den Prüfarzt:innen frei, die für die jeweilige Patient:in individuell am besten geeignete Behandlung zu definieren [9]. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Patient:innen in der Studie DUO-E unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Therapiewahl maßgeblichen Leitlinien eine bestmöglich Folgetherapie erhalten haben.</p> <p>Die Häufigkeit des Einsatzes von immunonkologischen Folgetherapien mit Pembrolizumab und Lenvatinib in der Studie DUO-E war hierbei ähnlich zu zeitlich parallel durchgeführten Studien</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(RUBY-I und NRG-GY018) zu anderen immunonkologischen Therapien [10, 11].</p> <p>In Bezug auf alle Patient:innen mit pMMR-Status im jeweiligen Studienarm erhielten in der Studie DUO-E 12,0% der Patient:innen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und zu 20,8% der Patient:innen im CTx-Arm eine Folgetherapie mit Pembrolizumab. Bei 9,9% der Patient:innen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und 18,2% der Patient:innen im CTx-Arm wurde eine Folgetherapie mit Lenvatinib dokumentiert [8]. Dabei sollte der Anteil eingesetzter Folgetherapien im zeitlichen Bezug zur jeweiligen Studiendurchführung und einer ersten Empfehlung in den S3-Leitlinien bewertet werden.</p> <p>Die Studienrekrutierung der Studie DUO-E (Einschluss der 1. Patient:in: 05.05.2020/Einschluss der letzten Patient:in: 30.03.2022) und die erste Empfehlung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib in der S3-Leitlinie im September 2022 hat keine zeitliche Überschneidung [12]. Die dargestellten Verteilungen innerhalb der Folgetherapien sind somit teilweise auf den vergleichsweise langen Zeitraum der Studiendurchführung zurückzuführen, in der noch keine Therapieempfehlung für</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bestand. In der vorliegenden Indikation entspricht der erneute Einsatz eines Immunonkologikums nach bereits erfolgter immunonkologischer Therapie nicht dem Therapiestandard. Der Anteil an immunonkologischen Folgetherapien wie er im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm der Studie DUO-E beobachtet wurde, entspricht somit den Erwartungen.</p> <p>Ein Anteil an Patient:innen von ca. einem Viertel die keine weitere Folgetherapie erhalten haben, ist ein bekannter Wert, der die Erfahrung aus anderen Indikationen solider Tumorerkrankungen widerspiegelt. Die Indikation rezidivierendes oder primär fortgeschrittenes Endometriumkarzinom ist gekennzeichnet durch eine schlechte Prognose. Wie zuvor dargestellt, sind jene Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung prognostisch nochmals schlechter gestellt und zumeist bereits intensiv mit Chemotherapie, Radiotherapie oder Radiochemotherapie vorbehandelt. Besonders für dieses Kollektiv kann es eine Herausforderung darstellen, eine weitere wirksame Therapielinie abzubilden. Auch kann es unter diesen Umständen dazu führen, dass basierend auf dem Patient:innenwunsch keine erneute Therapie initiiert wird.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Gabe der Folgetherapien in der Studie DUOE erfolgte leitliniengerecht und steht im Einklang mit anderen durchgeführten Studien im Anwendungsgebiet (AWG) sowie der deutschen Versorgungsrealität für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR. Ein Einfluss auf das endpunktspezifische Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben, die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und PGIS), den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) liegt somit nicht vor.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11 Z. 5 ff.	<p><b>4. Definition der zVT bei Patient:innen, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p>„Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, für die er jeweils eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie benennt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Carboplatin + Paclitaxel</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib</i></li> </ul> </li> </ul>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u></li> <li>– <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></li> </ul> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten</li> </ul>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die Teilpopulation 1 weitgehend der Festlegung des G-BA. Der pU benennt zwar keine Erhaltungstherapie mit beobachtendem Abwarten, diese Abweichung bleibt jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat.</i></p> <p><i>Für Teilpopulation 2 weicht der pU von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichung des pU bleibt ebenfalls ohne Konsequenz, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen, Carboplatin+Paclitaxel als sachgerechte zVT im AWG anzusehen. Diese Gruppe umfasst alle Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung sowie einen Teil der vom AWG umfassten Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung und wird durch die DUO-E pMMR Studienpopulation abgedeckt. Darüber hinaus sind vom AWG jedoch auch Patientinnen umfasst, für die im</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt, z. B. weil sie in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie rezidivieren. Diese Gruppe umfasst alle übrigen Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung im AWG und wird von der Studie DUO-E nicht abgebildet (im Dossier zur Nutzenbewertung von AstraZeneca als „Teilpopulation 2“ benannt). Gemäß S3-Leitlinie wird für Patientinnen mit pMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel die seit dem 15.11.2021 zugelassene Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib empfohlen [13-15]. Der patientenrelevante Nutzen der Wirkstoffkombination im AWG wurde bereits durch den G-BA festgestellt [16, 17]. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht. In der Gesamtschau stellt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Für Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung im vorliegenden AWG, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt, stellt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib die zVT dar.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1889. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
3. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.
4. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/ 150 mg Filmtabletten. [Stand: August 2024]. 2024.
5. AxioNovo GmbH. Fachinformation. axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Februar 2020]. 2020.
6. Bendalis GmbH. Fachinformation. Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Januar 2023]. 2023.
7. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. Patientinnen mit Anämie CTCAE Grad  $\geq 3$ . 2024.
8. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. Folgetherapien. 2024.
9. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Version 1, 21.09.2023) - A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). 2023.
10. Powell MA, Bjorge L, Willmott L, Novak Z, Black D, Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol.* 2024;35(8):728-38.
11. Eskander R, Sill M, Miller A, Beffa L, Moore R, Hope J, et al. Overall Survival, Progression-Free Survival by PD-L1 Status, and Blinded Independent Central Review Results With Pembrolizumab Plus Carboplatin/Paclitaxel (CP) Versus Placebo Plus CP in Patients With Endometrial Cancer: Results From the NRG GY018 Trial. *SOG Annual Meeting on Women's Cancer 2024 (San Diego, CA).* 2024.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032-034-OL. 2022.
13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, AWMF Registernummer: 032-034OL. 2024.
14. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: Oktober 2024]. 2024.
15. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Oktober 2024]. 2024.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib) BAnz AT. 2022;02.08.2022 B1.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab) BAnz AT. 2022;01.08.2022 B2.

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.12.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/ Imfinzi
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S29f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Effektmodifikationen bei verschiedenen Endpunkten in der Subgruppenkategorie „Krankheitsstatus zu Baseline“ leitet das IQWiG die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patient:innen mit neu diagnostizierter und rezidivierender Erkrankung getrennt ab. Für Patient:innen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung wiegt das IQWiG den erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität gegenüber negativen Effekten bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung und dem schweren Unerwünschten Ereignis Anämie ab und stuft in der Gesamtschau den Zusatznutzen für diese Patientenpopulation auf einen beträchtlichen Zusatznutzen herab. Aus Sicht von MSD sollte hier eine differenzierte Abwägung der Ergebnisse der Gesamtpopulation und der Ergebnisse in den individuellen Subgruppen erfolgen. Ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil liegt sowohl in der Subgruppe mit neu diagnostizierter Erkrankung als auch in der Subgruppe mit rezidivierender Erkrankung vor. Der negative Effekt beim Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p>e) <u>Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT für den PT Anämie bezieht sich nur auf das Ergebnis für die gesamte Patientenpopulation, im Ergebnis der Subgruppe bestätigt sich dieser Befund jedoch nicht [1]. In der Ableitung des Zusatznutzens sollten, soweit vorliegend, auch die Ereignisse der zu bewertenden Subgruppen differenziert berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung der Ergebnisse ergibt sich somit für Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittel des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittel des EORTC QLQ-C30), die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>f) <u>Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erhoben mittels des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p> <p>Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich moderate Nachteile.  Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib kein Zusatznutzen festgestellt.

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. *IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).* Modul 4 A – Anhang 4-G. Abrufbar unter: [2024\\_08\\_21\\_Modul4A\\_Durvalumab\\_Anhang\\_4\\_G.pdf](#) (zuletzt aufgerufen am 05.12.2024).

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	17.12.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/IMFINZI® Neues Anwendungsgebiet: Primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.12.2024 wurde die Nutzenbewertung zu Durvalumab (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab - Anwendungsgebiet: Primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Krebsimmuntherapien mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag im Therapiegebiet der Onkologie und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Durvalumab.</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen für Durvalumab aus der Studie DUO-E ab. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wird vom IQWiG nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (1).</p> <p><b>Position der Roche Pharma AG:</b></p> <p>Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant eingestuft (2, 3). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Durvalumab befinden sich in einer palliativen Therapiesituation, für die derzeit keine kurative Therapiemöglichkeit existiert, d.h. eine Heilung ist nicht mehr zu erwarten. In der palliativen Therapie gilt es, eine möglichst langanhaltende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patientin zu erzielen (4).</p> <p>Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Als patientenrelevantes Therapieziel gilt auch bei gynäkoonkologischen Erkrankungen u.a. die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (5).</p> <p>Auch in einem Konsensuspapier der "Gynecologic Cancer InterGroup" wird für Studien im fortgeschrittenen primären oder metastasierten Endometriumkarzinoms PFS als Endpunkt empfohlen (6).</p>	<p>wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (2, 3, 7). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen(8).</p>	

	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	
--	--	--

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Durvalumab (Endometriumkarzinom. pMMR): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [IQWiG-Berichte – Nr. 1889], 2024.
2. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2018.
3. CHMP, EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products [EMA/CHMP/205/95 Rev.6].
4. Blumenthal et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *Journal of Clinical Oncology*, 2015.
5. Madariaga A, Sanchez-Bayona R, Herrera FG, Ramirez PT, González Martín A. Outcomes and endpoints of relevance in gynecologic cancer clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*; 33(3):323–32, 2023. doi: 10.1136/ijgc-2022-003727.
6. Creutzberg CL, Kim J-W, Eminowicz G, Allanson E, Eberst L, Kim SI et al. Clinical research in endometrial cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol*; 25(9):e420-e431, 2024.
7. DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid: 2. Dezember 2013.
8. DGHO. DGHO. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	19. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/Imfinzi® <i>Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib</i> Verfahrensnummer: 2024-09-01-D-1096
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst (Eisai 2024):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC):</u> LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.</li><li>• <u>Hepatozelluläres Karzinom (HCC):</u> LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).</li><li>• <u>Endometriumkarzinom (EC):</u> LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Imfinzi®, auf welches sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, lautet (AstraZeneca 2024):</p> <p><u>Endometriumkarzinom</u></p> <p>IMFINZI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</li><li>• IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).</li></ul> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.21- I.22	<p><u>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In seinem Bericht Nr. 1889 (IQWiG 2024) führt das IQWiG aus, dass der Hersteller abweichend von der vom G-BA festgelegten Fragestellung 2 Teilpopulationen bildet, für die er unterschiedliche Vergleichstherapien benennt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carboplatin + Paclitaxel</li> </ul> </li> <li>• Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib</li> </ul> </li> </ul> <p>Die vom Hersteller festgelegte ZVT für die von ihm definierte Teilpopulation 2 weicht von der vom G-BA festgelegten ZVT ab, was für die Bewertung jedoch ohne Konsequenz bleibt, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u></li> <li>– <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></li> </ul> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten</li> </ul>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß Zulassung ist Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angezeigt zur <b>Erstlinienbehandlung</b> des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, <b>gefolgt von einer Erhaltungstherapie</b> mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR). Die Bewertung des IQWiG, auf welche in dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, umfasst eine Betrachtung der gesamten Therapiestrategie (Erstlinientherapie und Erhaltungstherapie).</p> <p>Lenvatinib hingegen ist in Kombination mit Pembrolizumab angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen <b>mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie</b> in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. Dementsprechend handelt es sich bei der Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab weder um eine Erstlinien- noch um eine Erhaltungstherapie, sondern um eine Zweitlinientherapie. Dies ergibt sich ebenfalls aus der vom IQWiG in seinem Bericht erwähnten S3-Leitlinie Endometriumkarzinom</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(LeitlinienprogrammOnkologie 2024), in welcher <b>Lenvatinib + Pembrolizumab nur bei Patienten mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie</b> empfohlen wird.</p> <p>Der Begriff Erstlinientherapie beschreibt die erste Behandlung nach Diagnosestellung. Während eine Erhaltungstherapie ohne Therapiepause direkt an eine Erstlinienbehandlung anschließt, kommt eine Zweitlinientherapie dann zum Einsatz, wenn nach Abschluss der Erstlinienbehandlung eine Progression stattfindet und damit der erhoffte Therapieerfolg ausgeblieben ist (JournalOnkologie 2012).</p> <p>Aus Sicht von Eisai fällt die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab daher nicht in das in diesem Bewertungsverfahren betrachtete Anwendungsgebiet bzw. die betrachtete Therapielinie und kann deshalb an dieser Stelle nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert werden.</p> <p>Eisai bittet den G-BA dies bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca (2024). Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juli 2024.
2. Eisai (2024). Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2024.
3. IQWiG (2024). Durvalumab (Endometriumkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Durvalumab\\_D-1096.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1096.pdf), abgerufen am: 10.12.2024.
4. JournalOnkologie (2012). Was verstehen Ärzte unter „Therapielinien“?. Verfügbar unter: [https://www.journalonko.de/patientenbereich/lesen/was\\_verstehen\\_aerzte\\_unter\\_therapielinien](https://www.journalonko.de/patientenbereich/lesen/was_verstehen_aerzte_unter_therapielinien), abgerufen am: 10.12.2024.
5. LeitlinienprogrammOnkologie (2024). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf), abgerufen am: 10.12.2024.

## 5.5 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH

Datum	18. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab im Endometriumkarzinom - 2024-09-01-D-1096
Stellungnahme von	Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durvalumab / IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel hat eine Zulassung erhalten zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) → <i>nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens.</i></li><li>• IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) (1).</li></ul> <p>Das IQWiG attestiert in seiner Nutzenbewertung vom 28.11.2024 Durvalumab in der Gruppe der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR-Status einen nach Subgruppen differenzierten Zusatznutzen (2):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Neu diagnostiziert: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</li><li>- Rezidivierend: geringerer Zusatznutzen</li></ul> <p>Der Zusatznutzen in Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom entsteht durch die beträchtlich verlängerte Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p>g) <u>Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Subgruppe der rezidivierenden Patientinnen kommt das IQWiG in der Gesamtschau aller Endpunkte zur Einschätzung, dass für die ein Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen bestünde (2). Diese Einschätzung teilt Stemline aus dem folgenden Grund nicht:</p> <p>Der „geringere“ Zusatznutzen basiert laut IQWiG den Nachteilen in den <b>Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung</b>, und dem unerwünschten Ereignis schwere <b>Anämie</b>.</p> <p>Dabei ist jedoch zu einzubeziehen, dass bei Listung der unerwünschten Ereignisse diese Symptome bzw. Ereignisse bei den Patientinnen nicht als gehäuft oder schneller auftretend beschrieben werden (3):</p> <p>So gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für die UEs jedes Schweregrades Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Appetit vermindert und Diarrhö.</p> <p>Diarrhö führte zudem bei keinem Patienten unter Chemotherapie + Durvalumab + Olaparib zu Therapieabbruch, wohl aber bei einer Patientin im Vergleichsarm unter Chemotherapie.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich auf Ebene der Sicherheit außerdem kein statistisch signifikanter Unterschied in den Studienarmen für AEs jedes Schweregrades, SUEs, schweren UEs, Studienabbruchs wegen UEs und der Mehrzahl der UEs von besonderem Interesse (Pneumonitis: Unterschied nicht belegt, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs: keine geeigneten Daten).</p>	<p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittel des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittel des EORTC QLQ-C30), die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit bleibt die <b>Anämie</b> als einziges durch die Erhebung der unerwünschten Ereignisse bestätigtes Symptom mit Nachteil unter Therapie mit Durvalumab und Olaparib. Die Auswirkung der Anämie scheint im vorliegenden Fall handhabbar zu sein: Eine Anämie gehört zu den bekannten Nebenwirkungen von Durvalumab und Olaparib, für deren Umgang Behandler inzwischen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen (3). Maßnahmen beim Auftreten einer Anämie, wie die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung der Nebenwirkungen, sind im EPAR inkludiert.</p> <p>Außerdem bleibt zu berücksichtigen, dass die Therapie mit Chemotherapie + Durvalumab + Olaparib zu einer deutlichen, beträchtlichen Verlängerung <b>des progressionsfreien Überlebens</b> in der Gesamtpopulation der Studie führt.</p> <p><b>Zusammenfassend</b> sieht Stemline für die Gesamtheit der Patientinnen mit pMMR-Status für Durvalumab einen Zusatznutzen als belegt an. In der Aufteilung nach Subgruppen erreicht Durvalumab bei den neu diagnostizierten Patientinnen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Gruppe der rezidivierenden Patientinnen keinen Zusatznutzen und keinen Schaden.</p>	<p>Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>h) <u>Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittels des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich moderate Nachteile.</p> <p>Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib kein Zusatznutzen festgestellt.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine weiteren spezifischen Aspekte

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI. 2024;Abgerufen am 20.12.2024.
2. IQWiG. DOSSIERBEWERTUNG Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A24-86. IQWiG-Berichte – Nr 1889. 2024.
3. AstraZeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (IMFINZI®) Modul 4 A: IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2024.

## 5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt das IQWiG Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten, fest. Für Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dies wird mit Vorteilen im Gesamtüberleben begründet. Bei Patient:innen mit rezidivierender Erkrankung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, da unter anderem negative Effekte im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen auftreten würden. Der Hersteller beansprucht für die erste Patientengruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung beansprucht der pharmazeutische Unternehmer einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Durvalumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</b></p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</b></p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**Literatur:**

## 5.7 Stellungnahme DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	23. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab / Olaparib Endometriumkarzinom
Stellungnahme von	<i>DGGG, DGHO, NOGGO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Durvalumab ist ein PD-L1-Inhibitor und zugelassen zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen ohne DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Durvalumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="3">pU</th> <th rowspan="2">Subpopulation</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">-</td> <td rowspan="3">Carboplatin / Paclitaxel</td> <td>nicht vorbehandelt, oder vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie geeignet</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>neu diagnostiziert</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>rezidiert</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					Subgruppe	ZVT	pU			Subpopulation	IQWiG		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt, oder vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	gering	Hinweis	neu diagnostiziert	beträchtlich	Anhaltspunkt				rezidiert	geringer	Anhaltspunkt	vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-				<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>		
Subgruppe	ZVT	pU					Subpopulation	IQWiG																																
		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																		
-	Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt, oder vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	gering	Hinweis	neu diagnostiziert	beträchtlich	Anhaltspunkt																																	
					rezidiert	geringer	Anhaltspunkt																																	
		vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-																																				

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist DUO-E, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von<ul style="list-style-type: none"><li>A. Carboplatin / Paclitaxel + Placebo</li><li>B. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab Erhaltung</li><li>C. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab + Olaparib Erhaltung.</li></ul></li></ul> <p>Erhaltungstherapie wurde auch bei Patientinnen eingesetzt, die kein objektives Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten.</p> <p>Der Vergleich von Arm A und C ist Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung, begrenzt auf Patientinnen mit pMMR.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</li><li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Olaparib signifikant gesteigert, im Vordergrund steht die Hämatotoxizität. Umfangreiche Auswertungen zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede.</li><li>• Die vom pU vorgeschlagene Subgruppenbildung mit einer zweiten Teilpopulation für Patientinnen nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie ist nach unserem Verständnis nicht mit der Zulassung vereinbar.</li></ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Der Bericht des IQWiG schlägt die Bildung von 2 Subpopulationen (neu diagnostiziert, Rezidiv) vor, basierend auf dem Nachweis einer Effektmodifikation. Die Effektmodifikation beruht auf einer höheren Rate an Todesfällen im Kontrollarm bei Patientinnen mit neu diagnostizierter versus rezidivierter Erkrankung (41,8 vs 25,7%. Diese Beobachtung ist ungewöhnlich, unerwartet und nicht erklärt. Angesichts der insgesamt (noch) niedrigen Zahl an Ereignissen zum Datenschnitt ist hier eine längere Nachbeobachtungszeit zum Ausschluss zufälliger Effekte erforderlich.</li></ul> <p>Nach unserem Verständnis sind solche Subgruppenbildungen exploratorischer Natur, vor allem wenn sie nicht auf den primären Studienendpunkt gerichtet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li></ul> <p>Die Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms und fehlendem Nachweis einer DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR). Die hämatologische Toxizität erfordert intensivere Kontrollen.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) und zum Vergleich mit anderen PARP-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Langjähriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms war die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m<sup>2</sup>) (TC) 6x alle 3 Wochen [2]. Dieser Standard wurde durch die Phase-III-Studie GOG 209 etabliert [3]. In dieser Studie war Carboplatin / Paclitaxel dem bis dahin geltenden Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (TAP) nicht unterlegen, aber mit signifikant geringerer Toxizität belastet. Die S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2024“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.</p> <p>Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Defekten der Mismatch-Reparatur (dMMR/MSI-H) wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein [4]. Diese Defekte werden bei bis zu 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose nachgewiesen [5]. Zwischenzeitlich liegen Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Zytostatika für die systemische Erstlinientherapie auch unabhängig von Defekten der Mismatch-Reparatur vor. Wirksam auf der Basis von Phase-III-Studien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dostarlimab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [6]</li><li>- Durvalumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [7]</li><li>- Pembrolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, unabhängig vom MMR-Status [8]</li><li>- Atezolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, bei dMMR/MSI-H [9].</li></ul> <p>Durvalumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Eine potenzielle Steigerung der Wirksamkeit systemischer Therapie kann durch zusätzliche Kombination mit PARP-Inhibitoren erreicht werden. Die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren ist assoziiert mit dem Nachweis von <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Mutationen, ist aber nicht darauf beschränkt. PARP-</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen. Daten zur Wirksamkeit von Ergänzung der Durvalumab-Erhaltungstherapie mit Olaparib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Erhaltungstherapie mit Durvalumab / Olaparib nach Induktion mit Carboplatin / Paclitaxel / Durvalumab bei Patientinnen mit rezidiertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und pMMR</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>PFÜ<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUO-E [7]</td> <td>primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie, MMR/MSI-H</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Placebo</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Erhaltung mit Durvalumab / Olaparib</td> <td>95</td> <td>9,7 vs 15,0.<sup>5</sup> 0,457<sup>7</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>25,9 vs n.e.<sup>6</sup> 0,68 p = 0,0263</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup> n. e. – nicht erreicht; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Durvalumab + Olaparib wurde im Juni 2024 von der FDA und im August 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.</p>					Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie, MMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Erhaltung mit Durvalumab / Olaparib	95	9,7 vs 15,0. <sup>5</sup> 0,457 <sup>7</sup> p < 0,0001	25,9 vs n.e. <sup>6</sup> 0,68 p = 0,0263		
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )														
DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie, MMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Erhaltung mit Durvalumab / Olaparib	95	9,7 vs 15,0. <sup>5</sup> 0,457 <sup>7</sup> p < 0,0001	25,9 vs n.e. <sup>6</sup> 0,68 p = 0,0263														

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab + Olaparib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Dem entsprechen die ZVT und der Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u></li> <li>- <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></li> </ul> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten</li> </ul>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie DUO-E. Diese nahm alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom auf. Entsprechend der Zulassung beschränkt sich diese frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit pMMR.</p> <p>Primärer Endpunkt von DUO-E war das progressionsfreie Überleben, gemäß prüfärztlicher Bewertung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der präspezifizierte Datenschnitt erfolgte am 18. 10. 2023.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie und die Erhaltungstherapie führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; p=β.0263)). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Durvalumab + Olaparib-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich hier kein Vorteil ableiten lässt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt von DUO-E. Auch hier führte die Hinzunahme von Durvalumab + Olaparib zur signifikanten Verbesserung (HR 0,457; p&lt;0,0001).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</b></p> <p>Die Remissionsrate war kein Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-EN24, PGIS, PGIC und EQ-5D-5L VAS. erfasst. erhoben. Hierbei zeigten sich bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab- und dem Kontrollarm.</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und Patient Global Impression of Severity (PGIS) erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhobenen Endpunkte werden die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln/Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib.</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für den Endpunkt sexuelle/vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.</p> <p><i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i></p> <p>Zum PGIS legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um <math>\geq</math></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um <math>\geq 1</math> Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbildet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung werden herangezogen.</p> <p>Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zum PGIC legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, sind in der Auswertung somit nicht berücksichtigt. Eine leichte Verschlechterung stellt jedoch ebenfalls eine patientenrelevante Veränderung dar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beziehen wir uns auf die gesamte, deutlich größere Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie. In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 im Kontrollarm bei 56,4%, im Durvalumab + Olaparib - Arm bei 67,2%. In der Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 41,1%, signifikant als im Placebo-Arm mit 16,6% und im Durvalumab-Arm mit 16,4%. Publierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]</i></b></p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie DUO-E traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll ist der Auswahlprozess der PRO-CTCAE Items intransparent und die Auswahl der</p>

TABLE 3. Summary of AEs

AE, No. (%)	Overall (chemotherapy phase + maintenance phase)			Maintenance phase	
	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 238)	Durvalumab Arm (n = 235)	Control Arm (n = 236)	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 192)	Durvalumab Arm (n = 192)
Any-grade AE <sup>a</sup>	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	184 (95.8)
Anemia <sup>b</sup>	147 (61.8)	112 (47.7)	128 (54.2)	70 (36.5)	70 (36.5)
Nausea	130 (54.6)	96 (40.9)	105 (44.5)	79 (41.1)	79 (41.1)
Fatigue or asthenia	129 (54.2)	101 (43.0)	105 (44.5)	62 (32.3)	62 (32.3)
Alopecia	121 (50.8)	118 (50.2)	118 (50.0)	5 (2.6)	5 (2.6)
Neutropenia <sup>c</sup>	99 (41.6)	84 (35.7)	98 (41.5)	34 (17.7)	34 (17.7)
Constipation	78 (32.8)	64 (27.2)	81 (34.3)	13 (6.8)	13 (6.8)
Thrombocytopenia <sup>d</sup>	71 (29.8)	66 (28.1)	52 (22.0)	27 (14.1)	27 (14.1)
Diarrhea	67 (28.2)	74 (31.5)	66 (28.0)	34 (17.7)	34 (17.7)
Vomiting	61 (25.6)	49 (20.9)	43 (18.2)	39 (20.3)	39 (20.3)
Neuropathy peripheral	60 (25.2)	61 (26.0)	66 (28.0)	12 (6.3)	12 (6.3)
Peripheral sensory neuropathy	60 (25.2)	60 (25.5)	66 (28.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
Arthralgia	58 (24.4)	71 (30.2)	58 (24.6)	22 (11.5)	22 (11.5)
Decreased appetite	55 (23.1)	42 (17.9)	46 (19.5)	28 (14.6)	28 (14.6)
Leukopenia <sup>e</sup>	48 (20.2)	40 (17.0)	45 (19.1)	19 (9.9)	19 (9.9)
Urinary tract infection	48 (20.2)	33 (14.0)	50 (21.2)	25 (13.0)	25 (13.0)
Any grade ≥3 AE <sup>f</sup>	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	79 (41.1)
Neutropenia <sup>c</sup>	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	12 (6.3)
Anemia <sup>b</sup>	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	36 (18.8)
Leukopenia <sup>e</sup>	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
Thrombocytopenia <sup>d</sup>	14 (5.9)	16 (6.8)	11 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Fatigue or asthenia	12 (5.0)	8 (3.4)	7 (3.0)	4 (2.1)	4 (2.1)
AEs of special interest to olaparib	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	9 (4.7)	9 (4.7)
MDS/AML <sup>g</sup>	0	0	0	0	0
New primary malignancies <sup>h</sup>	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Pneumonitis <sup>i</sup>	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	8 (4.2)
Immune-mediated AEs <sup>j</sup>	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.1)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	58 (24.4)	49 (20.9)	44 (18.6)	27 (14.1)	27 (14.1)
Durvalumab/placebo	22 (9.2)	26 (11.1)	19 (8.1)	16 (8.3)	16 (8.3)
Olaparib/placebo	21 (8.8)	11 (4.7)	5 (2.1)	21 (10.9)	21 (10.9)
Chemotherapy	31 (13.0)	31 (13.2)	32 (13.6)	1 (0.5)	1 (0.5)

(continued on following page)

Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib nicht nachvollziehbar. Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

*Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs*

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UEs basieren auf einer Kombination der UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) für Durvalumab und den in der Studie erhobenen AESI für Olaparib (u. a. neue primäre Malignität, MDS / AML) sowie UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) für Durvalumab, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache weniger wahrscheinlich ist und / oder die meistens oder normalerweise durch andere Ursachen begründet sind. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht geeignet für die Abbildung von immunvermittelten UEs.

Für den PRO-CTCAE und die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen somit jeweils keine geeigneten Daten vor.

*Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)*

Für den Endpunkt MDS/AML (SUEs) trat in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der gesamten Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Durvalumab + Olaparib-Arm bei 24,4%, im Placebo-Arm bei 18,6%.	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.  <i>Pneumonitis (schwere UEs)</i>  Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.  <i>Anämie (schwere UEs)</i>  Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aufgrund einer Effektmodifikation bei der Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird die Bildung von zwei Subpopulationen auf der Basis des Krankheitsstatus vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neu diagnostiziert</li> </ul>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- rezidiert.</p> <p>Aus medizinischer Sicht ist eine solche Analyse grundsätzlich sinnvoll. In der Studie war eine solche Analyse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben präspezifiziert.</p> <p>Allerdings zeigt die Auswertung des IQWiG, dass Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose unter Therapie mit Carboplatin / Paclitaxel haben als Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung mit 41,8 vs 25,7%. Das ist ein unerwartetes und im Kontext anderer Studie bisher nicht beobachtetes Phänomen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich hier um Problem der kleinen Zahl, die Rate an Ereignissen war zum Zeitpunkt des Datenschnitts relativ niedrig.</p> <p>Im Bericht des IQWiG fehlt die Ergänzung der o. a. Analyse durch Auswertung des progressionsfreien Überlebens. Da die Ansprechrage kein Endpunkt von DUO-E war, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in dieser Analyse ohne plausible Erklärung.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt. Die Rolle des Fachexperten in der Diskussion der Ergebnisse ist unklar.</p>	
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Durvalumab wird in der Erhaltungstherapie regelhaft in Kombination mit Olaparib eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab + Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1      Durvalumab + Olaparib:      4</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>7. Diskussion</b></p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit bei Karzinomen mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Diese wurde beim Endometriumkarzinom zuerst bei Patientinnen mit Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie gezeigt. Standard-verändernd war die Studie RUBY zur Kombination von Dostarlimab mit Carboplatin / Paclitaxel.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Patientinnenpopulation: Mismatch-Reparatur-Defizienz</u></p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertung von DUO-E zeigte einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Durvalumab + Olaparib - Arms sowohl in der Gesamtpopulation (HR 0,59; <math>p &lt; 0,0001</math>), in der dMMR-Population (HR 0,41; KI 0,21-0,75) als auch in der pMMR-Population (HR 0,57; KI 0,44-0,73). In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der pMMR-Population signifikant. Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate an Todesfälle bei Patientinnen mit pMMR-Status und neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder primär metastasiertem Endometriumkarzinom bedingt.</p> <p>Unklar ist, ob sich bei längerer Nachbeobachtung ein höheres Plateau der Gesamtüberlebenszeit zeigen wird, entsprechend einer höheren Rate an Langzeitüberlebenden.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen – für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer bildet eine weitere Subgruppe für Patientinnen, die für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet sind. Dies ist inhaltlich nachvollziehbar, methodisch ist die separate Teilpopulation 2 wenig sinnvoll. Soweit erkennbar, war diese Teilpopulation nicht präspezifiziert.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen – PD-L1 Expression</u></p> <p>Bei Patientinnen mit PD-L1 Positivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Durvalumab-Arms, nicht bei Patientinnen mit PD-L1 negativem Endometriumkarzinom. Dieser</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Parameter wurde nicht in die Zulassungsbedingungen aufgenommen. Die Expression von PD-L1 korreliert auch mit dem MMR-Status.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Durvalumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Olaparib signifikant gesteigert. Im Vordergrund steht die Anämie.</p> <p><u>Vergleich der CPI</u></p> <p>Neben den Daten aus RUBY zu Dostarlimab [6] liegen zwischenzeitlich auch Daten zu Pembrolizumab [8] und Atezolizumab [9] in dieser Indikation vor. Pembrolizumab wurde von der EMA zugelassen, allerdings ohne die Beschränkung auf Patientinnen mit Nachweis einer pMMR.</p> <p>Mit Durvalumab wurde der zweite CPI in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms bei dMMR-Patientinnen zugelassen. Mangels eines direkten Vergleichs wird die Wirksamkeit der CPI als gleichwertig angesehen. Daten zu anderen PARP-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2024. [032-034OLI S3 Endometriumkarzinom 2024-07.pdf](#)
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38: 3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](#)
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](#)
5. Green AK, Feinberg J, Makker V: A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. ASCO Educational Book 40:1-7, 2020. DOI: [10.1200/EDBK\\_280503](#)
6. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](#)
7. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42:283-299, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02132](#)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](#)
9. Colombo N, Biagioli E, Harano K et al.: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:1135-1146, 2024. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Durvalumab und Olaparib (D-1091 + D-1096 und  
D-1095)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2025  
von 15:55 Uhr bis 16:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht

Frau Dr. Buschmann

Frau Dr. Diemert

Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Tempfer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr PD Dr. Grabowski

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

Frau Frénoy

Herr Dr. Lenk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Engelbrecht

Frau Dahlems

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Martensson

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Herr Dr. Willenbrock

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:55 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche denjenigen, die heute noch bei keiner Anhörung waren, ein frohes und gutes neues Jahr. Wie ich gerade gehört habe, bedanke ich mich dafür, dass Sie gegebenenfalls sogar an einem Feiertag – in einzelnen Teilen der Republik gibt es den Dreikönigstag noch als gesetzlichen Feiertag – an dieser Anhörung teilnehmen. Wir sind jetzt bei TOP 4.1.8, Durvalumab und Olaparib. Wir haben drei Verfahren. Das sind die Verfahren D-1091 Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR, D-1096 Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit pMMR und D-1095 Olaparib für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienbehandlung mit Durvalumab.

Diese drei Verfahren beraten wir gemeinsam. In allen drei Verfahren haben wir Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. November 2024. Wir haben in den zwei Verfahren D-1091 und D-1095 Stellungnahmen von identischen Stellungnehmern erhalten, nämlich vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von MSD Sharp & Dohme, Eisai, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie als gemeinsame Stellungnahme und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. In dem Verfahren D-1096 Durvalumab mit pMMR haben wir zusätzlich zu MSD Sharp & Dohme und Eisai noch Stellungnahmen von Roche Pharma und Menarini Stemline Deutschland erhalten.

Ich muss der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir auch in diesem Jahr weiterhin ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Buschmann, Frau Dr. Diemert und Herr Schulze, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Tempfer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr PD Dr. Grabowski, für MSD Sharp & Dohme Frau Frénoy und Herr Lenk, für Eisai Herr Dr. Engelbrecht und Frau Dahlems, für Roche Pharma Frau Martensson und Frau Dr. Riplinger, für Menarini Stemline Deutschland Frau Deichmann und Herr Dr. Willenbrock sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir zu allen drei Dossiers in eine Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich weiß nicht, wie es aus Ihrer Sicht am zielführendsten angesehen wird, ob man es einzeln macht, aber ich glaube, da gibt es Überlappungen. Ich würde die Reihenfolge, dass wir mit der dMMR anfangen, dann pMMR und dann die Erhaltung, wenn es irgendwie geht, auseinander diskutieren. Aber zunächst zur Einführung der pharmazeutische Unternehmer. Wer macht das?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich mache das gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe gerade, Frau Dr. Lüftner hat sich gemeldet, dass sie dabei ist. Frau Specht, Sie haben das Wort, bitte.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Erst einmal an alle Anwesenden auch von unserer Seite, ein frohes neues Jahr. Als Zweites möchte ich gerne das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind Frau Dr. Diemert und Frau Dr. Buschmann aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Schulze und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung. Wie von Herrn Professor Hecken erläutert, haben wir es heute mit mehreren Nutzenbewertungen und einer etwas komplexeren Sachlage zu tun.

Zu Beginn ist das Verständnis wichtig, dass das heute zu besprechende Therapieregime immer aus einer Initialphase und einer Erhaltungsphase besteht. Die Initialphase besteht dabei immer aus einer Therapie mit Chemotherapie und Durvalumab. Daran schließt sich eine Erhaltungsphase an, bei der zusätzlich nach dem MMR-Status unterschieden wird. Die Patientinnen mit einem dMMR-Status werden in der Erhaltung mit Durvalumab alleine behandelt. Die Patientinnen mit dem pMMR-Status werden mit einer Kombination aus Durvalumab und Olaparib in der Erhaltungsphase behandelt.

Es ergeben sich somit drei unterschiedliche Nutzenbewertungen. Auch hier halte ich mich gerne an Ihre Reihenfolge, Herr Professor Hecken: die erste Nutzenbewertung zu Durvalumab bei Patientinnen mit dem dMMR-Status, die zweite Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Olaparib bei Patientinnen mit dem pMMR-Status und die dritte Nutzenbewertung ist analog zu der zweiten Nutzenbewertung, allerdings für den Wirkstoff Olaparib in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit dem pMMR-Status.

Bevor wir nun auf die Einzelheiten dieser drei Nutzenbewertungen eingehen, möchte ich gerne kurz zum Endometriumkarzinom als solches und zu der pivotalen Studie ausführen, als erstes zum Endometriumkarzinom: Glücklicherweise wird die Mehrheit der Primärdiagnosen bereits in den frühen Stadien der Erkrankung gestellt, in denen noch eine kurative Behandlung angestrebt werden kann. Bis zu 25 Prozent aller Endometriumkarzinome werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Hier sprechen wir von FIGO-Stadien III und IV, die mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. So beträgt das Fünfjahresüberleben im Stadium III lediglich 52 Prozent und im Stadium IV nur noch 22 Prozent.

Des Weiteren hängt die Prognose der Patientinnen ebenfalls von dem Rezidivstatus und von den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors ab. Eine besondere therapeutische Relevanz kommt heutzutage dem sogenannten MMR-Status zu, dem Status der Mismatch-Reparatur, wobei zwischen den defizienten MMR-Tumoren und den profizienten MMR-Tumoren, also dMMR und pMMR, unterschieden wird.

Die kürzlichen klinischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die dMMR-Tumoren besonders gut auf die Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ansprechen. Bisher waren diese aber nur für die Zweitlinienbehandlung zugelassen, und erst vor circa einem Jahr erfolgte mit Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie die erste Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit dem dMMR-Status.

Die Zulassung von Durvalumab stellt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Erweiterung der therapeutischen Behandlungsoptionen bei den dMMR-Patientinnen dar. Die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Olaparib stellt die erste zugelassene Therapieoption in der Erstlinienbehandlung bei den pMMR-Patientinnen dar. Grundlage dieser Zulassungen war die Phase-III-Studie DUO-E, auf die ich gerne näher eingehen möchte.

In der DUO-E wurden erwachsene Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit neu diagnostizierter Erkrankung in Stadien III und IV sowie Patientinnen mit einem Rezidiv eingeschlossen. Lediglich für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Krebstherapie zulässig, sofern diese im adjuvanten Setting und mindestens zwölf Monate vor dem Auftreten des Rezidivs stattgefunden hat. Wir haben es hier also mit einem heterogenen Patientenkollektiv mit einer hohen Krankheitslast zu tun.

Die DUO-E-Studie war eine dreiarmlige Studie, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie mit und ohne Olaparib in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Chemotherapie Carboplatin und Paclitaxel untersucht wurden. Der MMR-Status stellte in der Studie einen Stratifizierungsfaktor dar. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Anwendung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie auf die Patientinnen mit einem dMMR-Status eingeschränkt. Die Zulassung der Kombination aus Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib wurde für die Patientinnen mit dem pMMR-Status erteilt, da die Hinzunahme eines PARP-Inhibitors in der

Erhaltungstherapie bei den pMMR-Patientinnen eine bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Durvalumab-Therapie in der Erhaltung aufzeigte.

Ich möchte jetzt gerne auf die Einzelheiten der drei Nutzenbewertungen eingehen. Ich starte mit der Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit dem dMMR-Status. Im Dossier haben wir die Ergebnisse der DUO-E-Studie im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel dargelegt, das bis vor Kurzem den Therapiestandard beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom darstellte.

Für die Patientinnen mit dMMR konnte unter der Therapie mit Durvalumab und Chemotherapie eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Risikoreduktion von 62 Prozent gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gezeigt werden.

Wir haben darüber hinaus einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem handhabbaren Sicherheitsprofil gesehen. Auf dieser Basis haben wir im Dossier gegenüber der Chemotherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Mit der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung haben wir die Kenntnis darüber erlangt, dass Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie nun die zVT bei den Patientinnen mit dem dMMR-Status darstellt. Wir haben uns gefragt, was der maßgebliche Grund für diese Änderung gewesen sei; denn die im Juni 2024 aktualisierte S3-Leitlinie spricht noch keine Empfehlung für Dostarlimab in der Erstlinientherapie aus, obwohl die entsprechende Zulassung bereits seit Ende 2023 vorlag.

Aus unserer Sicht ist es somit sachgerecht, neben Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie auch weiterhin in diesem entsprechenden Verfahren Carboplatin plus Paclitaxel als Teil der zVT zu berücksichtigen und die direkt vergleichenden Daten der DUO-E-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Ich komme nun zur zweiten Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und Olaparib: Hier sprechen wir über die Patientinnen mit dem pMMR-Status. Hier wurde Carboplatin/Paclitaxel weiterhin als zVT bestätigt und die Analysen der DUO-E-Studie herangezogen. Wir sehen für die Gesamtheit aller Patientinnen mit dem pMMR-Status eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Risikoreduktion um 32 Prozent gegenüber der zVT.

Gleichzeitig konnte der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem für die Einzelsubstanzen bekannten und behandelbaren Nebenwirkungsprofil gezeigt werden. Wir haben zusätzlich eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben hinsichtlich des Krankheitsstatus beobachtet. Das bedeutet, wir sehen hier unterschiedliche Therapieeffekte bei den neu diagnostizierten und rezidivierenden Patientinnen. Dabei ist festzustellen, dass die Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung besonders stark von einem Therapieregime, bestehend aus Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib, profitieren. Hier beträgt die Risikoreduktion zu versterben sogar 55 Prozent gegenüber der zVT und ist statistisch signifikant.

Nach der IQWiG-Methodik entspricht dieser Effekt einem erheblichen Zusatznutzen. Es ist wichtig, anzumerken, dass beide Subgruppen, also die neu diagnostizierten und die rezidivierenden Patientinnen, unabhängig vom Krankheitsstatus im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben gegenüber der zVT klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile aufzeigen. Für beide Subgruppen ist darüber hinaus anzumerken, dass die vom IQWiG aufgezeigten Nachteile in der patientenberichteten Symptomatik und unerwünschten Ereignissen – hier sind hauptsächlich Anämien zu nennen – weitestgehend den bekannten Sicherheitsprofilen von Durvalumab und Olaparib entsprechen. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel transient und durch erfahrene Ärzte gut handhabbar, sodass die Wirksamkeitsvorteile hier nicht infrage zu stellen sind.

Ich fasse an der Stelle gerne noch einmal zusammen: Wir sehen, dass die Gesamtheit der Patientinnen mit einem pMMR-Status im Hinblick auf OS und PFS deutlich von einer Therapie mit Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie profitieren. Bei den Patientinnen mit dem pMMR-Status in der Subgruppe der neu diagnostizierten Patientinnen sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen. In der Subgruppe der rezidivierenden Patientinnen sehen wir es nicht als sachgerecht an, von einem geringeren Nutzen auszugehen.

Wir kommen nun zu der dritten Nutzenbewertung, bei der es um Olaparib in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit dem pMMR-Status geht. Das IQWiG kommt hier zu dem Schluss, dass die DUO-E-Studie für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet sei, da lediglich die Erhaltungstherapie für Olaparib zu bewerten wäre. Aus unserer Sicht ist auch für Olaparib das gesamte Therapieregime, bestehend aus der Initialphase mit Durvalumab und Chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Durvalumab und Olaparib zu bewerten. Das ergibt sich eindeutig basierend auf dem Zulassungsstatus der beiden Substanzen und entspricht der Auffassung des G-BA, der die zVT mit Carboplatin/Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten, ebenfalls für das gesamte Therapieregime inklusive der Initialphase definiert hat. Somit sehen wir für Olaparib in der Konsequenz die gleiche Zusatznutzenableitung, wie eben für die zweite Nutzenbewertung von Durvalumab erläutert. – An dieser Stelle bedanke ich mich sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den weiteren Austausch hierzu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einleitung. – Ich weiß nicht, ob wir querbeet fragen. Ich würde mit der ersten Dossierbewertung beginnen, also Durvalumab dMMR. Hier haben Sie gerade den Wechsel der zVT kritisiert. Die Fachgesellschaften haben in ihren Bewertungen gesagt, die ergänzte zVT, also die klassischen Chemotherapeutika plus Dostarlimab, sind eigentlich der Behandlungsstandard. Ich will nur sagen, wir haben Dostarlimab deshalb so spät hineingenommen, weil das vorher unter die OLU-Rechtsprechung gefallen wäre und wir da einige Zeit Probleme hatten.

Ich frage jetzt einmal: Gibt es Fragen zu dieser ersten Bewertung? Meine erste Frage geht in Richtung der zweiten Bewertung. Herr Professor Wörmann, von Ihnen habe ich eine Wortmeldung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich das relativ kurz zusammenfassen: Unsere Diskussion hat sich nicht so sehr mit dem ersten Verfahren beschäftigt. Wenn man sich die Literatur anschaut, gibt es vier randomisierte Studien von verschiedenen PD-L1-Inhibitoren, die alle einen Vorteil zugunsten der Immuntherapie zeigen. Ich glaube, die ersten Daten sind inzwischen fast zehn Jahre publiziert. Die ersten Daten zu Checkpoint-Inhibitoren hatten schon Endometriumkarzinom-Patienten inkludiert. Inzwischen haben wir die von Ihnen erwähnten Daten zu Dostarlimab, inzwischen sind Daten zu Pembrolizumab und zu Atezolizumab publiziert. Alle zeigen in dieselbe Richtung. Von unserer Seite aus ist da nicht viel zu diskutieren, deshalb auch von uns die klare Ansage, dass das inzwischen der Standard ist.

Herr Tempfer hatte es mir geschrieben, in der Konsensus-Konferenz für die neue S3-Leitlinie ist das schon diskutiert worden. Auch dort wird die Empfehlung klar zugunsten der Immuncheckpoint-Therapie ausgesprochen. Das heißt, dort haben wir nicht mehr diskutiert.

Das, was wir noch diskutiert haben, ist die Subgruppenbildung des pharmazeutischen Unternehmers. Die zweite Subgruppe, Patientinnen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, sind auch nicht für die Kombinationstherapie geeignet. Das ist, glaube ich, nicht wirklich sinnvoll. Das heißt, die würden wir anders behandeln. Deshalb würden wir diese Subgruppenbildung hier nicht nachvollzogen haben.

Zusammenfassung hier: Das Ergebnis ist plausibel. Wenn man in die Details der Daten schaut und unbedingt Subgruppen sehen will, dann gibt es die publizierten Subgruppen. Es gibt unter

anderem Hinweise darauf, dass die PD-L1-Expression relevant ist. Es scheint jetzt doch vorsichtige Hinweise dafür zu geben, dass es potenziell einen ethnischen Hintergrund gibt. Hier waren relativ viele asiatische Patienten, 28 Prozent, die wir bei den anderen nicht drin hatten. Auch das könnte einen Unterschied machen. Das ist aber jeweils auf PFS und nicht auf OS bezogen. Insofern halten wir es im Moment auch nicht für relevant. Unsere Empfehlungen orientieren sich zurzeit nicht daran, weder an Ethnien noch an der PD-L1-Expression.

Zusammenfassung hier: Das erscheint uns ein relativ unstrittiges Verfahren zu sein. Das Ergebnis ist sehr plausibel und passt in den Gesamtkontext. Wir stehen auch dazu, dass sich der Standard geändert hat. Dann ist leider der, der als Zweiter oder Dritter kommt, nicht mehr vorn. Deshalb ist in dieser Indikation inzwischen bereits eine Immunchemotherapie Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es dazu Ergänzungen, Anmerkungen oder Fragen? – Wir können natürlich nachher noch einmal auf das erste Verfahren zurückkommen, ich will nur versuchen, eine Strukturierung hineinzubringen. Ich sehe keine Wortmeldung.

Ich gehe zu dem zweiten Verfahren über. Da haben wir die Effektmodifikation, die das IQWiG beim Gesamtüberleben in den zwei Subgruppen sieht. Hier gibt es einen eklatanten Unterschied bei Patientinnen mit neu diagnostizierter und Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass diese Beobachtung für Sie absolut unerwartet und ungewöhnlich ist. Für mich wäre es wichtig, dass Sie hier in der Anhörung mögliche Erklärungsmuster darlegen. Sie haben von unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten etc. pp. gesprochen und sehen dieses Phänomen etwas anders, als es Frau Specht gesehen hat, die sagte, die eine bewegt sich bei „beträchtlich“ oder „erheblich“, aber das andere ist jedenfalls kein geringerer Nutzen. Aber ist diese krasse Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Gruppen hier so plausibel? Ja oder nein? Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen, aber ich provoziere jetzt die Kolleginnen und Kollegen, sich genauso wie in der Vordiskussion einzubringen. Der kritische Punkt ist hier, dass die gesamten Subgruppenanalysen ursprünglich auf PFS gepowert waren. Das macht es etwas schwierig, weil wir hier eine andere Methodik bekommen, bei der wir uns auf OS orientieren. Es fällt auf, dass beim Endometriumkarzinom in fast allen Studien zwei Patientinnengruppen eingeschlossen sind, nämlich einmal die mit neu diagnostizierter primär metastasierter Erkrankung und die Rezidivierten, die schon Chemotherapie gehabt haben dürfen.

Tendenziell ist in den anderen Studien, die ich eben nannte, die Anzahl von Todesfällen bei den Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung höher, also eine etwas schlechtere Prognose – nicht dramatisch, deshalb werden die alle zusammengefasst. Hier scheint die Rate an Todesfällen bei den neu diagnostizierten Patientinnen höher zu sein. Das passt nicht in das Muster, das wir sonst beobachtet haben. Es ist für uns problematisch, daraufhin eine Subgruppenanalyse in eine Bewertung einzubeziehen, zumal – das muss man erfreulicherweise sagen – die Anzahl der Todesfälle nicht so hoch ist. Das heißt, die Beobachtung ist relativ kurz. Wir glauben, dass es deutlich mehr Ereignisse geben muss, um daraus so einen deutlich unterschiedlichen Effekt abzulesen, der ohnehin hier vielleicht von einer Zufallsverteilung abhängig ist, weil unerwartet etwas mehr Todesfälle in einer der Subgruppen aufgetaucht waren.

Deshalb sagen wir so kritisch, was die Subpopulationen angeht, zwei Argumente: einmal, nicht gut plausibel für das, was wir sonst bei diesen Patientinnen sehen, und das Zweite ist: frühe Analyse, jetzt auch OS, und eigentlich nicht darauf gepowert. Der Effekt ist nicht zu leugnen. Die Plausibilität ist gering und nach unserem Empfinden jetzt noch nicht so, dass man daraufhin unterschiedliche Empfehlungen hat. Für uns würden wir daraufhin in der Therapie jetzt keine unterschiedlichen Empfehlungen für diese Patientinnen geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich gehe davon aus, dass Sie damit Herrn Vervölgyi hinreichend provoziert haben. Ihre Kolleginnen und Kollegen haben sich noch nicht gemeldet. Wir machen mit Frau Müller von der KBV und Herrn Vervölgyi vom IQWiG weiter. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe dazu eine Rückfrage. Herr Professor Wörmann, Sie haben Recht, es irritiert etwas.

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, man hört Sie nicht mehr

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe eine Rückfrage dazu. Herr Wörmann, wir hatten allerdings bei der dMMR bei Dostarlimab einen deutlicheren Effekt bei den Rezidivierten gesehen. Es gibt diese Auffälligkeit oder was einem ins Auge sticht, dass es hier im Vergleichsarm fast 20 Prozent mehr Todesfälle gibt, in der Gruppe, die den Vorteil zeigt, also die neu Diagnostizierten. Jetzt ist meine Frage. Sie haben gesagt, wir haben – –

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man hört nichts mehr, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich werde manchmal stummgeschaltet, obwohl ich weder in der Nähe der Tastatur noch von irgendetwas anderem bin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hebe die Hände hoch.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Vielleicht schaltet mich jemand stumm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, wir haben keine finsternen Mächte im Hintergrund.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe Sie nicht verdächtigt, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin doch keine finstere Macht im Hintergrund, Frau Müller. Wir haben doch Heilige Drei Könige heute.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Also ganz kurz: Sie haben gesagt, wir haben das bisher eher andersherum gesehen. Wir haben im Prinzip eher mehr Todesfälle bei rezidivierten Patientinnen gesehen, was man erst einmal erwartet, wobei man – – Vielleicht haben auch die, die ein frühes fortgeschrittenes Stadium haben, auch eine schlechtere Tumorbiologie. Das kann auch sein. Was mir auffällt, ist, dass wir hier doch eine sehr große Subgruppe haben. Wir haben hier tatsächlich 200 Patienten.

(Tonausfall)

Jetzt ist es schon wieder passiert. Ich bin wirklich nicht in der Nähe. Das ist mir noch nie passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ihr Mikro ist auch immer grün. Ich sehe das.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Aber eben wurde es rot. – Wir haben hier Subgruppen mit ungefähr 200 Patienten.

(Tonausfall)

Es schaltet immer ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist der pU.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ihr Ton ist vorübergehend eingeschaltet, steht hier. Ich rede einfach weiter und versuche, ein Auge darauf zu haben. – Wir haben hier eine große Subgruppe. Wir haben ungefähr 200 Patienten in beiden zusammen, einmal 200 und einmal 183. Bei der Dostarlimab-Bewertung – –

(Tonausfall)

– Das ist etwas, was ich noch nie hatte. – Da hatten wir wesentlich weniger Patienten. Da hatten wir eine Subgruppe, Sie haben auf andere abgehoben. Wir hatten bei FIGO III und IV knapp 60 Patienten rezidiert, also nicht einmal ein Drittel.

Das ist etwas, worum es mir auch im Hintergrund geht, wenn Sie sagen, Sie haben Erfahrungen bisher, weil es tendenziell eher andersherum die Subgruppen – – Ich weiß, darauf wurde nicht gepowert, es wurde auf PFS gepowert. Sie sind aber hier wirklich groß. Das ist etwas – wenn Sie dazu noch etwas sagen können –, was mir zu denken gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, Sie haben sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz formal: Wir reden über unterschiedliche Dinge. Damals war die Unterteilung FIGO III und FIGO IV, und jetzt geht es um rezidiert gegen primär metastasiert. Es ist nicht dieselbe Gruppe von Patientinnen, über die wir reden. Ich habe mir noch einmal die Daten der AtTEnd-Studie zu Atezolizumab und Pembrolizumab angeschaut. Darin sind genau diese Unterschiede gemacht worden. Es kommen entweder dieselben Zahlen zwischen den beiden heraus, was die Anzahl von Todesfällen zum Zeitpunkt der jeweiligen Auswertung angeht, oder tendenziell etwas mehr Todesfälle bei den Rezipienten. Deshalb finde ich es schwierig. Das kann Herr Vervölgyi gleich noch sagen. Wenn zwei oder drei Patientinnen in einem Arm mehr oder weniger gestorben wären, wäre der Effekt nicht mehr da. Deshalb finde ich es so schwierig, zum jetzigen Zeitpunkt solche Analysen oder solche Subgruppen so hoch zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, Sie haben „richtig“ im Chat geschrieben. Haben Sie noch eine Nachfrage oder Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Nein, die Aufteilung ist hier tatsächlich nicht exakt. Das habe ich sehr wohl bemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Es ist das gleiche Merkmal, auch wenn die Unterteilung der Subgruppen damals in den anderen Studien unterschiedlich gewählt worden ist. Das ist schon richtig. Ich habe eine Rückfrage dazu und zwar, weil Sie gerade sagten, das ist nicht darauf gepowert. Wenn es auf PFS gepowert wäre, ist die Power für OS erst einmal tendenziell zu gering. Trotzdem zeigt sich diese Effektmodifikation. Das heißt, eigentlich ist sie noch drastischer, als sie wäre, wenn man sich das auf PFS anschauen würde, als wenn es tatsächlich auf OS gepowert wäre. Deshalb weiß ich nicht, ob ich dieses Argument wirklich unterschreiben würde.

Der andere Punkt ist: Wir müssen erst einmal mit den Daten arbeiten, die wir jetzt haben, auch wenn die vielleicht, wie Sie sagen, unreif sind und sich gegebenenfalls noch ändern. Im Moment ist die Sachlage aber, wie sie ist.

Eine Frage habe ich zur Vergleichbarkeit dieser Studien, also zur Dostarlimab-Studie oder zur Pembrolizumab-Studie. Es wird in der Publikation der DUO-E diskutiert, dass die Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien nicht so gut wäre. Können diese Unterschiede gegebenenfalls auch daran liegen? Ist es gegebenenfalls dadurch zu erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ein Punkt ist sicher der Unterschied, das hatte ich, glaube ich, schon erwähnt, dass unter anderem die ethnische Rekrutierung unterschiedlich war. Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind hier 28 Prozent der Patientinnen aus dem asiatischen Raum und in den anderen waren es nur 2 bis 5 Prozent. Trotzdem, wenn man sich die Verteilung anschaut: ja, die ist nicht komplett identisch. Auch die Verteilung von rezidiert zu primär metastasiert ist etwas unterschiedlich, aber deutlich ähnlicher. Ja, man muss es immer vorsichtig sehen. Wir arbeiten fast immer nur mit einer Studie. Insofern ist es ein Luxus, dass

wir mehrere Studien haben. Sie dürfen mich korrigieren. Sie haben auch einen Experten von sich aus dazu gezogen. Ich glaube, mir ist keine einzige Studie untergekommen, in der die Verteilung so ist, dass die primär metastasierten mehr Todesereignisse haben als die rezidivierten. Es ist immer entweder gleich oder andersherum. Deshalb wundere ich mich, dass das von Ihnen, Herr Vervölgyi, nicht thematisiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es andere Experten, die Herrn Wörmanns Argumentation bestärken, unterstützen, kritisieren oder sonst irgendetwas? – Ich sehe keine Wortmeldung. – Herr Vervölgyi hat sich schon gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Eine kurze Replik an Herrn Wörmann: Ich habe gerade die Daten zur Dostarlimab-Bewertung offen. Da ist es tatsächlich so, dass bei den primär diagnostizierten Patientinnen im Vergleichsarm 53 Prozent gestorben sind und bei den Rezidivierenden 40 Prozent. Im Endeffekt ist es erst einmal die gleiche Richtung. Der Unterschied ist nicht so groß. Aber das sind dMMR-Patienten. Das ist vielleicht nicht gut zu vergleichen, aber es gibt tatsächlich auch andere Beispiele, in denen das so ist wie hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Wortmeldungen? – Herr Vervölgyi, noch einmal.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur DUO-E-Studie und zu dieser Bewertung zu Durvalumab. Wir haben in der Dossierbewertung zu mehreren Endpunkten geschrieben, dass keine verwertbaren Daten zum Patient Global Impression Score of Change und zu den Immunvermitteln UE vorliegen. Wir haben relativ deutlich und klar geschrieben, was eigentlich fehlt. Zu keinem haben Sie Daten nachgereicht. Vielleicht könnten Sie einmal ausführen, welche Beweggründe Sie dafür geleitet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für den pU dazu etwas sagen? – Frau Buschmann, bitte.

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Sehr gerne erst einmal zu Ihrem ersten Punkt, dem PRO-CTCAE: Es ist so, dass die Studie 2020 gestartet ist und das Protokoll vorher aufgesetzt wurde. Soweit ich das überblicken kann, waren Ihre Empfehlungen zur Auswertungsmethodik beim PRO-CTCAE Ende 2020, sodass es von unserer Seite aus nicht möglich war, diese Empfehlungen für die Validierung rund um den PRO-CTCAE einzubauen. Des Weiteren war in der IQWiG-Bewertung angemerkt, dass die Kriterien, die für eine valide Auswertung dieser Fragebögen vorliegen, letzten Endes für die Studie nicht gegeben scheinen. Deshalb haben wir dazu keine neuen Auswertungen eingereicht. Beantwortet das Ihre erste Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Nicht wirklich, weil ich zum PRO-CTCAE nicht gefragt habe. Ich habe zum PGIC gefragt. Da haben Sie Daten im Dossier vorgelegt. Die haben wir kritisiert und gesagt, welche wir gerne sehen würden. Dazu haben Sie keine Daten nachgereicht.

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Dann habe ich das missverstanden. Bei dem PGIC war es so, dass wir die Daten, die wir eingereicht haben, relativ konservativ ausgewertet haben. Das heißt, jeweils nur eine Verschlechterung bewertet haben, wenn der Patient wirklich diese Verschlechterung angekreuzt hat. Sie haben im IQWiG-Bericht angemerkt, dass man ein wenig schlechter mit auswerten könnte. Das haben wir uns für die Subgruppe nach Krankheitsstatus angeschaut. Hier gab es keine Änderung bei den Effektschätzern. Das heißt, für beide Subpopulationen lag keine statistische Signifikanz vor. Deshalb haben wir letzten Endes darauf verzichtet, den PGIC nach der vorgeschlagenen Auswertungsmethodik noch einmal komplett inklusive Subgruppen durchzurechnen und nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Dazu habe ich eine Nachfrage: Erst einmal wäre das Ergebnis für die Gesamtpopulation relevant, nicht für die Subgruppe. Es kann sein, dass die beiden

Subgruppen deshalb nicht signifikant sind, weil sie jeweils zu geringe Power ergeben. Wie ist das Ergebnis für den PGIC in der Gesamtpopulation gewesen?

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Das Ergebnis in der Gesamtpopulation haben wir uns nach der neuen Auswertungsmethode nicht angeschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Warum nicht, wenn ich nachfragen darf?

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Weil wir uns letzten Endes in der Subgruppendiskussion beim Krankheitsstatus auf diese beiden Subgruppen konzentriert und die Auswertung erst einmal danach angeschaut haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Vervölgyi, es führt nicht weiter. Aber Sie haben trotzdem die Möglichkeit, ein drittes Mal zu fragen.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Nein, diese Argumentation erschließt sich mir leider nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Manche Dinge möchte man auch nicht wissen. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Können Sie zu den immunvermittelten UE etwas sagen?

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Zu den immunvermittelten speziellen Adverse Events haben wir uns die Daten auch noch einmal angeschaut. Es ging zum einen darum, ob die AEPI bei den AESI integriert waren. Hier konnten unsere Statistiker bestätigen, dass das nicht der Fall gewesen ist. Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung vollumfängliche Auswertungen zu den UESI inklusive Subgruppen eingereicht. Wir haben bei dieser Analyse, in der wir die nicht vorhandenen AEPI weggelassen haben, gesehen, dass die Effektschätzer für die einzelnen Group Terms komplett identisch gewesen sind. Das heißt, die Ergebnisse, die wir eingereicht haben, sind identisch mit einer Analyse ohne AEPI. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt war: Wir haben uns für die Gesamtraten die UESI angeschaut, ohne die UESI von Olaparib. Hier gab es bei den Effektschätzern keine Änderungen hinsichtlich der Gesamtaussage. Das heißt, die UESI nach jeglichen Schweregraden sind weiterhin statistisch signifikant zu Ungunsten von Durvalumab und Olaparib gewesen. Bei den schwerwiegenden und schweren UESI ergab sich weiterhin keine statistische Signifikanz. Deshalb haben wir auf die Einreichung quasi identischer Daten verzichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Zumindest wäre diese Info relevant gewesen, dass man das nachvollziehen kann. Ich habe das so verstanden, dass die Auswertung, die Sie im Dossier vorgelegt haben, diejenigen Ereignisse umfasst, die eine Intervention zur Folge hatten und nicht unabhängig von einer Intervention. Ist das richtig? Und wenn ja, dann müsste es trotzdem eine unterschiedliche Auswertung geben zu genau diesen – ich glaube, das hatten Sie gerade AEPI genannt –, die unabhängig von der Intervention sind, quasi eine breiter gefasste Definition der Immunvermittlung UE. Könnten Sie das kurz erläutern? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Buschmann.

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Könnten Sie Ihre Frage bitte konkretisieren? Ich weiß nicht, ob ich richtig verstanden habe, worauf Sie hinaus wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Wenn ich das aus dem Dossier und unserer Dossierbewertung, wie wir es geschrieben haben, richtig verstehe, ist, dass wir Ihre Auswertung zu immunvermittelten UE deshalb nicht verwerten konnten, weil diese nur diejenigen Ereignisse umfasst, die mit einer Intervention, zum Beispiel mit Steroiden oder Immunsuppressiva etc.

behandelt wurden, und nicht unabhängig davon. Es liegen nicht alle Ereignisse vor, die grundsätzlich ein immunvermitteltes UE sein könnten, aber nicht behandelt worden sind, sondern nur die, die gleichzeitig behandelt wurden.

Wenn das so ist, müsste es eine Auswertung geben, die unabhängig von der Behandlung dieser Ereignisse, die es gibt, ist, ohne dass die Patienten behandelt werden mussten. Das wäre meines Erachtens eine andere Auswertung.

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Ich glaube, ich habe verstanden, worauf Sie hinaus wollen. Die UESI sind sowohl behandlungsbedürftige, als auch die nicht behandelt werden, mit potenziell immunvermitteltem Hintergrund. Das heißt, die, die nicht behandelt werden, sollten aber engmaschig monitoriert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Umfassen diese UESI, die Sie gerade nennen, die unabhängig von der Behandlung sind, auch infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensibilität etc.? Das ist tatsächlich enthalten, oder nicht?

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Diese infusionsbedingten Reaktionen sind Teil der UESI. Das ist korrekt. Was ich zu meiner Ausführung von eben noch ergänzen muss, ist: Als ich gesagt habe, dass wir die Olaparib-spezifischen UESI herausgerechnet haben, habe ich vergessen zu erwähnen, dass wir die infusionsbedingten und Hypersensitivitätsereignisse auch aus dieser Analyse der Gesamtraten der UESI herausgenommen haben. Das heißt, die sind ebenfalls nicht enthalten. Da gibt es keine Änderung der Aussagen zu vorher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Aber diese Analysen haben Sie mit der Stellungnahme nicht vorgelegt, sondern Sie sagen uns jetzt, dass da die gleichen Ergebnisse herauskommen. So fasse ich das jetzt zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca):** Das ist korrekt. Die Analysen lagen uns leider zu spät vor, sodass sie nicht in die Stellungnahme mit eingeflossen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Brauchen Sie die, Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Ich gehe nicht davon aus, dass sie das Ergebnis großartig verändern werden. Trotzdem sind es natürlich relevante Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe noch zwei Fragen – ich hoffe, es klappt jetzt, dass ich nicht wieder stumm geschaltet werde –, und zwar eine an den pharmazeutischen Unternehmer, aber vorher eine an die Fachgesellschaften zu etwas ganz anderem. Das ist vielleicht einfacher zu beantworten als Spekulationen über unterschiedliche Subgruppen, die anders ansprechen.

Wir haben hier in der Studie Nachteile bei einigen Morbiditätsendpunkten. Es sind EORTC-Bögen, bei denen es als Morbiditätsendpunkte erfasst wurde. Da ist meine Frage: Sind Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderungen aus Ihrer Sicht mögliche Symptome eines Endometriumkarzinoms oder nicht? Es geht um die Abgrenzung Nebenwirkungen, Morbiditätsereignisse. Das IQWiG hat das an anderer Stelle allerdings bei den Nebenwirkungen diskutiert, nicht in Bezug auf diese Ereignisse, dass das nicht immer ganz trennscharf ist. Können Sie sich vorstellen, dass ein Fortschreiten eines Endometriumkarzinoms diese von mir genannten Symptome auslöst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht nichts, Frau Lüftner. Nein, es kommt nichts herüber. Das Mikro scheint wirklich den Geist aufgegeben zu haben. – Kann sonst jemand etwas dazu sagen? – Ich sehe Herrn Professor Tempfer.

**Herr Prof. Dr. Tempfer (DGGG):** Ja, grundsätzlich wäre das möglich. Dyspnoe bei Pleurakarzinose oder Pleuraerguss kann durchaus auch bei einem Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium auftreten, Übelkeit, Erbrechen bei abdominaler Beteiligung. Das ist grundsätzlich möglich, aber es ist nicht sehr häufig. Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Tempfer. – Wir haben jetzt noch Herrn Grabowski. Frau Lüftner schreibt im Chat: Alles ist von der Grunderkrankung erklärt.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe das Mikro umgestellt. Können Sie mich jetzt hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt geht es.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Verzeihen Sie bitte. – Das ist schon alles erklärbar. Es kommt darauf an, wie groß die abdominelle Tumormasse ist und ob wir eine Aszites oder in Einzelfällen eine Peritonealkarzinose haben. Das ist erklärbar. Das ist so ein komplexes Beschwerdebild beim Endometriumkarzinom. Die Patientinnen sind so schwerkrank, dass man das sehr wohl alles darauf zurückführen kann. Das ist alles auch medikamentös assoziiert. Es ist ein komplexes Mischbild. Aber man kann es in der abdominalen Symptomatik unterbringen, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Dr. Grabowski.

**Herr PD Dr. Grabowski (NOGGO):** Es bleibt mir nichts zu ergänzen. Frau Professor Lüftner war schneller. Ich möchte nur bestätigen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Vielen Dank, das hat mir geholfen. Es kann auftreten, sowohl als Symptomatik als auch als Nebenwirkung. Es ist keine klare Abgrenzung möglich. Ich frage auch deshalb: Wir haben hier den etwas paradoxen Effekt, dass wir diesen deutlichen Vorteil bei der Progression, beim OS, und den gegenteiligen Effekt bei der Morbidität haben. Der ist moderat, aber er ist da. Man fragt sich natürlich: Ist das plausibel, dass das ein Fortschreiten der Erkrankung ist? Oder sind das möglicherweise auch Nebenwirkungen der Therapie? Ich beziehe mich jetzt auf die Gruppe, die auch in der Erhaltung unter anderem Olaparib bekommen hat. Ich sage es nur. Das fragt man sich natürlich. Da ist bei mir ein großes Fragezeichen. Ich habe aber mitgenommen, dass hier eine klare Abgrenzung nicht möglich ist, weil wir in den Gesamtraten der Safety nichts sehen. Da sehen wir keine Unterschiede. Das ist das, was wir heranziehen. Gut, das ist die eine Frage.

Die andere geht an den pU. Es geht darum, dass das IQWiG darauf hingewiesen hat, dass für die PROs, für einen relevanten Anteil, keine Baselinewerte oder keine Werte im Studienverlauf vorlagen. Können Sie hierzu einige Worte zu möglichen Ursachen ausführen, vielleicht auch zu dem Zeitraum, in dem die Studie stattfand?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Specht, bitte.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich glaube, dass wir über die Gründe nur spekulieren können. Derzeit liegen uns keine verifizierten Gründe dafür vor, warum das zu Baseline bei einigen Patienten so ausgesehen haben mag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, sind Sie damit zufrieden?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Das hilft nicht besonders viel weiter. Ist die Studie zum größeren Teil unter pandemiebedingten Restriktionen mit möglicherweise nicht ganz einfachem Zugang durchgeführt worden? Wir haben gehört, es gibt auch asiatische Patienten. Ich weiß nicht,

woher die sind, aber es gab einige Länder, die sehr restriktiv waren. Oder haben Sie sich das nicht angeschaut?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich möchte rein aus der Klinik etwas dazu sagen. Es sind schwerstkranke Frauen. Denen hinterherzulaufen, um Quality-of-Life-Daten oder Patient Reported Outcomes zu bekommen, ist sehr mühselig. Wenn ich eine von meinen Study-Nurses bitte, dass sie dies mit Anwendung von subtilem, liebevollem Nachdruck macht, dann sagt sie mir, das kann ich mir selber machen. Das macht sie nicht, dass sie Patienten allzu sehr auf dem Wecker geht und sie belästigt. Ich kann mir sehr gut vorstellen, dass es gerade in der Pandemie bei den schwerkranken Frauen, die sich schon Mühe geben mussten, dass sie überhaupt in Kliniken gekommen sind, schwierig ist, eine Nachhaltigkeit bei den Patient Reported Outcomes zu bekommen. Das kann ich wirklich nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen zu dem Zweier oder dem Dreier? Frau Müller hat eben die Olaparib-Erhaltung angesprochen. Sie hatte bei der Olaparib-Erhaltung die schweren Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4 angesprochen, die signifikant höher lagen als im Placebo- und im Durvalumab-Arm.

Vielleicht noch eine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie die durch Olaparib in der Erhaltungstherapie zusätzlich hervorgerufenen schweren Nebenwirkungen in ihrer klinischen Bedeutung ein? Frau Lüftner, vielleicht können Sie dazu etwas sagen, dass wir das einordnen können.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das sind zum Teil vorbestrahlte, vorchemotherapierte oder eben De-novo-Patientinnen. Das Olaparib hat eine Knochenmarkstoxizität, es macht Anämien. Ich würde sagen, bei diesen Patientinnen haben wir andere Sorgen, als uns im ganz großen Stil über eine Anämie Gedanken zu machen. Die Patientinnen werden im Rahmen der Großzügigkeit und der klinischen Angemessenheit transfundiert, und wir denken über andere Dinge nach. Das würde ich jetzt einfach so sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen, Bemerkungen? – Frau Groß, GKV-SV.

**Frau Groß (GKV-SV):** Ich habe auch eine Frage zur Weiterbehandlung, zur Erhaltungstherapie mit Olaparib. Es ist aus der Zulassung von Durvalumab nicht ganz eindeutig erkennbar, aber aus der Zulassung von Olaparib schon. Es ist doch so, dass nur Patientinnen die nicht progredient sind, mit Olaparib und mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie, weiterbehandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner hält die Daumen hoch. Für das Protokoll: Sie hat sie erneut gehoben und mit dem Kopf genickt. Sie bestätigt das, Frau Groß. – Weil wir den Film nicht aufnehmen, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ja, das ist so, sonst würde es keinen Sinn machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, bitte.

**Frau Groß (GKV-SV):** Alles klar, vielen Dank. Es ging um die Klarstellung, dass das auch so gemacht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Müller, Sie haben sich auch gemeldet.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, vielleicht eine kleine Frage, damit Olaparib nicht ganz hinten herunterfällt: Das ist eher eine formale Fragestellung, die wir haben.

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist der Teufel wieder in ihrem Mikro.

**Frau Dr. Müller (KBV):** An den pU, ich hoffe, Sie können dazu etwas sagen. – Ich halte jetzt meine Hände hoch, damit ich keine – – Ich bin wirklich nicht mal in der Nähe. – So, ganz kurz: Wie ist das? Sie haben in der Studie die Patienten einer unterschiedlichen Erhaltungstherapie zugeteilt, wenn sie nicht progredient waren. Die Patienten mit pMMR haben Olaparib Add-on zu Durvalumab bekommen und die mit dMMR, jetzt wieder das andere Dossier D-1091, nicht. Das war Ihre Entscheidung. Also die, die überhaupt eine Erhaltungstherapie bekommen, wer einen Progress hat, hat eher eine Folgetherapie. Warum haben Sie sich dafür entschieden? Es ist einfach unter der Vorstellung, dass pMMR möglicherweise schlechter anspricht und man noch etwas Add-on braucht, weil man sich vorstellen kann, dass eine Erhaltungstherapie, eine Kombination doch toxischer ist als eine Checkpoint-Monotherapie. Es interessiert mich eigentlich nur. Es ist für die Bewertung nicht wirklich wichtig. Nur, wenn Sie etwas dazu sagen können.

**Frau Dr. Diemert (AstraZeneca):** Wir haben in der Studie erst einmal nicht diese Aufteilung nach d- und pMMR gemacht. Danach wurde nur stratifiziert. Die Anpassung des Labels hat sich aus den Studienergebnissen ergeben, weil wir gesehen haben, bei den dMMR-Patientinnen sehen wir einen sehr großen Vorteil durch die Zugabe von Durvalumab. Aber das Olaparib bringt dann nicht mehr noch extra einen Vorteil für die Patientin hinzu, während wir bei den pMMR-Patientinnen gesehen haben, dass das zusätzliche Olaparib einen Vorteil beim PFS und beim Gesamtüberleben gibt. Daraus hat sich im Prinzip die Zulassung ergeben. Das war aber im ursprünglichen Studiendesign nicht so. Ich hoffe, das hilft Ihnen weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Vielen Dank. So hatte ich es auch erst verstanden. Dann wurde es wieder anders. Ich habe es in der Einführung anders verstanden, deshalb habe ich noch einmal nachgefragt. Ursprünglich war das auch mein Verständnis, dass die alle beides bekommen haben und dass dann stratifiziert die Subgruppen ausgewertet wurden und die Zulassung datenbasiert danach erfolgt ist, was besser gewirkt hat.

**Frau Dr. Diemert (AstraZeneca):** Richtig.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Dann habe ich in der Einführung – das war wahrscheinlich ein Missverständnis – gedacht, ich habe es doch falsch verstanden. Es wurde von vornherein zugewiesen. Danke, dann ist das klargestellt. Dann ist auch klar, warum die höhere Toxizität, die Frau Lüftner angesprochen hat, hier in Kauf genommen wird. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das macht auch Sinn. Danke schön. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich dem pU, ich vermute, Sie machen das wieder, Frau Specht, die Gelegenheit, ein Resümee zu ziehen.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank für diese Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Ich mache es allerdings ganz kurz. Wir haben alle drei Verfahren ausreichend diskutiert. Ich möchte mich an der Stelle lediglich für die rege Diskussion und die Aufmerksamkeit bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren, was wir heute gehört haben. Damit beende ich diese Anhörung, die zugleich auch die letzte für heute war – Erster Arbeitstag, acht Anhörungen, das reicht auch. Gutes neues Jahr und dann bis morgen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 16:55 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-172-z Durvalumab**

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

#### Durvalumab

**[in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms, in der Erhaltungstherapie als Monotherapie oder Kombination mit Olaparib]**

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dostarlimab: Beschluss vom 20.06.2024</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<p><u>Anwendungsgebiet laut positive opinion:</u>                      IMFINZI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit primärem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMFINZI als Monotherapie bei Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-defizient (dMMR)</li> <li>- IMFINZI in Kombination mit Olaparib bei Endometriumkarzinom, das Mismatch-Reparatur-profizient ist (pMMR).</li> </ul>
<b>Zytostatika</b>	
Cisplatin L01XA01 generisch	<p>Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom</li> </ul> <p>Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.</p>
<b>Endokrine Therapie</b>	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	<p>Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Endometriumkarzinom</li> </ul>
Megestrolacetat L02AB01	<p>Megestat ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Megestat

### Immuntherapie

Dostarlimab  
L01FF07  
Jemperli

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2024-B-172z (Durvalumab )**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 31. Juli 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen.....	31

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EC	Endometriumkarzinom
ECRI	Emergency Care Research Institute
EK	Expertenkonsens
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom inklusive Betrachtung der Evidenz zur Erhaltungstherapie

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.08.2023 durchgeführt, die folgende am 28.02.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 977 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie vom Leitlinienprogramm Onkologie von Juni 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.3 Leitlinien

---

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2024 [1,2,3].**

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d.h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültigkeitsdauer: Juni 2029

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed und Cochrane zwischen dem 06 und 07. Oktober 2022

##### LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

## GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

### Empfehlungen:

- Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

### Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert\*innen ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

## Empfehlungen

### 6.2.2 Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

<b>6.12</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2024</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Liegen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien, alle Histologien) bulky nodes vor, so ist die Sentinel-Node-Biopsie nicht mehr aussagekräftig.	
	<a href="#">[525]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Es gibt keine publizierten Studien, die sich explizit mit der Rolle der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen EC beschäftigen. Multiple retrospektive Studien adressierten die Vorteile einer „optimalen“ zytoreduktiven Chirurgie bei Patientinnen mit EC im Stadium III und IV [526], [527]. Jede Studie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und OS zeigen, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht werden konnte.

Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit EC Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 existiert in der aufgefundenen Literatur keine direkte Evidenz. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

525. Body N, Grégoire J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):267-273.

526. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2004;93:653-8. URL:

527. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122:608-11.

### 6.2.3 Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II

<b>6.13</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
<b>EK</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund:

Typ-II-Karzinome sind schlechter differenziert und haben eine schlechtere Prognose als Typ-I-Tumoren. Im Verhältnis zum Anteil an allen EC (10–20 % der Fälle) haben sie einen überproportional hohen Anteil an EC-bedingten Todesfällen (40 %) [528]. Keine Studie berichtet separat über den Effekt einer systematischen LNE versus keine Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Typ-II-EC, da sie meist in der Gruppe der sog. „High-risk“-Karzinome mit fortgeschrittenen oder metastasierten endometrioiden Karzinomen aufgehen. Allein in der SEPAL-Studie wurden die Typ-II-Karzinome (n = 55) stadienabhängig in eine Gruppe mit intermediärem (FIGO I und II) bzw. hohem Rezidivrisiko (FIGO III u. IV) eingegliedert. Wie weiter unten dargestellt wird, zeigte die pelvine und paraaortale LNE bei intermediate und high-risk verglichen mit alleiniger pelviner LNE eine Verringerung des Sterberisikos [529]. Zudem wiesen Patientinnen mit Typ-II-Karzinomen und nachgewiesener pelviner Metastasierung (FIGO IIIC1) im Ultrastaging der paraaortalen LK häufiger okkulte Metastasen als Patientinnen mit Typ-I-Karzinomen auf [529]. Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit EC Typ II existiert in der aufgefundenen Literatur keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

528. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. J Clin Oncol. 2013;31:2607-18.

529. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010;375:1165-72.

### 6.5 Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	<a href="#">[583]</a> , <a href="#">[584]</a> , <a href="#">[585]</a>	
	Starker Konsens	
6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei fortgeschrittenen primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	<a href="#">[585]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Barlin et al. [584] analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (n = 157) EC. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 % Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate p = 0,04).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung p = 0,004). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; p = 0,007). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [584].

Hier ist natürlich das Risiko für starke Verzerrungen der retrospektiven Fallserien hoch: Es wurden diejenigen Patientinnen tumorfrei operiert, die fit waren und bei denen Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Geling eine solche OP, erfolgte eine Nachbestrahlung. Geling sie nicht oder war sie von vornherein aussichtslos, wurde eine Chemotherapie gemacht.

Eine spätere Fallserie mit 58 Patientinnen mit EC Stadium IV enthielt 9 Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, 32, die operiert wurden, aber einen Tumorrest > 1 cm hatten, und 6, bei denen keine Zytoreduktion versucht wurde.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9–24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1–42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst versucht wurde. Von den 9 tumorfrei Operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [527]. Hier ist nun offenkundig, dass die Patientinnen tumorfrei operiert wurden, bei denen dies einfach möglich war.

Die gleiche Gruppe publizierte eine ähnliche retrospektive Fallserie zu uterinen Karzinosarkomen des Stadiums III (n = 14) und IVB (n = 30). Makroskopische Tumorfreiheit konnte in 57 % erreicht werden. Diese Patientinnen hatten ein Gesamtüberleben von 52,3 Monaten, während diejenigen mit makroskopischem Tumorrest nur 8,6 Monate im median lebten.

Patientinnen, die in der Lage waren, eine adjuvante Therapie zu erhalten (Chemotherapie ± Bestrahlung), hatten ein Gesamtüberleben von 30 Monaten versus 4,7 Monaten (ohne adjuvante Therapie). Auch hier sind starke Verzerrungen offenkundig.

Eine Autorengruppe aus den Niederlanden, Belgien und Kanada analysierte retrospektiv die Daten von 102 Patientinnen mit EC, die primär soweit fortgeschritten waren, dass sie inoperabel waren. Sie erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Ansprechen eine sekundäre zytoreduktive Operation. 44 Patientinnen (43 %) hatten ein endometrioides EC, 44 (43 %) ein seröses und der Rest andere Typ-II-EC. Von den Patientinnen mit endometrioiden EC hatten drei eine komplette und 28 (63,6 %) eine partielle radiologische Remission. Die Frauen mit serösen EC hatten 1 komplette und 35 (79,5 %) partielle Remissionen. Ein komplettes Intervalldebulking wurde in 62 % der Frauen mit endometrioidem EC und in 56 % der Frauen mit serösen EC erreicht. In weiteren 31 % bzw. 28 % der sekundär operierten Fälle konnte ein Tumorrest < 1 cm (optimal debulking) erzielt werden. Bei den komplett und optimal operierten Patientinnen traten in 56 % bzw. 67 % Rezidive auf. Das progressionsfreie Überleben betrug 18 Monate (endometrioides Endometriumkarzinome) bzw. 13 Monate (seröse EC). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Monate nach vollständigem und optimalem Debulking, 16 Monate bei unvollständigem Debulking und 13 Monate bei den Patientinnen, die nicht sekundär operiert wurden. Zwischen endometrioiden und serösen EC fanden sich bezüglich der Überlebensdaten keine Unterschiede [585].

Die aktuelle Analyse der National Cancer Database von 3197 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, primär fernmetastasierten EC ergab, dass Frauen, die vor oder nach einer Chemotherapie eine palliative totale Hysterektomie erhalten hatten, deutlich länger lebten, als diejenigen, die nur eine palliative Chemotherapie bekommen hatten. Das längste Gesamtüberleben hatten die Frauen die zunächst chemotherapiert und dann operiert wurden [586].

527. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122:608-11.

583. Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123:548-52.

584. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118:14-8.

585. de Lange N, Ezendam N, Kwon J, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e226-e232.

586. Wang Y, Tillmanns T, VanderWalde N, Somer B, VanderWalde A, Schwartzberg L, et al. Comparison of Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Total Hysterectomy for Women With Uterine Cancer With Distant Organ Metastasis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2118603.

## 7 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

### 7.2 Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) sollte eine adjuvante perkutane Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie gefolgt von einer Chemotherapie oder alternativ nur eine Chemotherapie in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie erfolgen.	
Level of Evidence <b>3, 5</b>	[621], [612] 3: Perkutane Radiatio mit simultaner Chemotherapie, gefolgt von Chemotherapie (PORTEC III; GoG 258), oder exklusive Chemotherapie (GoG 258). 5: Chemotherapie plus vaginale Brachytherapie.	
	Starker Konsens	

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Bei Patientinnen mit endometrioidem EC (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) kann alternativ auch eine adjuvante Chemotherapie gefolgt von einer perkutanen Radiotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

## Hintergrund

Relevante Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie bei endometrioidem EC (Typ I) in den Stadien III bis IVA beziehen sich auf die Effektivität im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie oder als Element einer kombinierten (sequenziellen oder simultanen) Radiochemotherapie.

In einer randomisierten italienischen Multicenterstudie [622] wurden von 1990 bis 1997 491 Patientinnen der Stadien IB mit G3 oder II mit > 50 % Myometriuminfiltration mit G3 oder Stadium III, in Letzterem befanden sich 65 % der Fälle) postoperativ randomisiert auf eine Beckenbestrahlung mit 45–50 Gy vs. eine Chemotherapie mit fünf Zyklen Cisplatin 50/Doxorubicin 45/Cyclophosphamid 600. 5-Jahres-Gesamtüberleben (69 % vs. 66 %,  $p = 0,85$ ) und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben (63 % vs. 63 %,  $p = 0,64$ ) (HR = 1,04 95 % CI 0,72–1,50) waren nahezu identisch für Strahlentherapie vs. Chemotherapie. Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): distant (extraabdominal oder Leber) 21 %/16 %, pelvin 7 %/11 %, distant und pelvin 5 %/5 %. Die Daten weisen auf eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle im Strahlentherapiearm und eine verbesserte distante Tumorkontrolle im Chemotherapiearm hin, was auf den Nutzen einer Kombination beider Elemente nahelegt.

In der Studie GOG 122 [623] erfolgte bei 396 Patientinnen der Stadien III oder IV nach Hysterektomie mit chirurgischem Staging und Belassung von maximal 2 cm Resttumor eine Randomisierung auf eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy (Einzeldosis 1,5 Gy) gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 45 Gy vs. einer alleinigen Chemotherapie mit sieben Zyklen Doxorubicin 60/Cisplatin 50, gefolgt von einem Zyklus Cisplatin.

Trotz Randomisierung war die Stadienverteilung zwischen den Armen ungleich, z. B. nodal positiv 45,1 % im Arm Strahlentherapie und 58,2 % im Arm Chemotherapie. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 42 % mit Chemotherapie und 38 % mit Strahlentherapie, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 53 % vs. 42 % ( $p$ -Werte nicht angegeben). Aufgrund der Dysbalance der Stadienverteilung führten die Autoren eine stadienadjustierte Analyse durch, welche für den Chemotherapiearm einen Vorteil im 5-Jahres-Gesamtüberleben (55 % vs. 42 %, HR = 0,68, 95 % CI 0,52–0,89;  $p = 0,004$ ) sowie im progressionsfreien 5-Jahres-Überleben (50 % vs. 38 %, HR = 0,71, 95 % CI 0,55–0,91;  $p = 0,007$ ) ergab.

Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): gesamt 54 % vs. 50 %, pelvin 13 % vs. 18 %, abdominal 16 % vs. 14 %, extraabdominal oder Leber 22 % vs. 18 %. Es wurden im Chemotherapiearm 4 %, im Strahlentherapiearm 2 % therapieassoziierte Todesfälle beobachtet. Die Studie weist methodische Mängel bezüglich der stadienadjustierten Auswertung nach Randomisierung sowie des Einsatzes der heute obsoleten Ganzabdomenbestrahlung auf.

Das Potenzial einer kombinierten, sequenziellen Radiochemotherapie wird durch die gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dokumentiert [624]. Dabei wurden 534 Patientinnen der Stadien I („mit Risikoprofil, das adjuvante Therapie erforderte“, nicht näher spezifiziert) sowie aufgrund von Amendments auch der Stadien II, IIIA (nur positive Peritonealzytologie) und IIIC (nur positive Lymphknoten, ohne makroskopischen Rest) randomisiert auf eine postoperative externe Beckenbestrahlung mit mindestens 44 Gy und optionaler vaginaler Brachytherapie (diese eingesetzt in 38 %, weitgehend balanciert in beiden Armen) vs. dieselbe Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 50/Cisplatin 50 (Amendment: auch Paclitaxel 175/Epirubicin 60, Doxorubicin 40/Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175/Carboplatin AUC 5–6). Das behandelte Kollektiv bestand nach aktueller FIGO-Klassifikation aus Stadium IA (28 %), IB (36 %), II (14 %) bzw. III (20 %), in 29 % der Fälle lagen nicht endometrioiden Histologien vor. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach fünf Jahren ein Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % gesehen (HR = 0,63, 95 % CI 0,44– 0,89;  $p = 0,009$ ), beim Gesamtüberleben bestand ein Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR = 0,69, 95 % CI 0,46–1,03;  $p = 0,07$ ). Dieser Vorteil beruhte überwiegend auf Effekten in der Subgruppe der endometrioiden Karzinome, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben 84 % vs. 74 % (HR = 0,60, 95 %, CI 0,36– 1,00;  $p = 0,05$ ). In der Gruppe der serösen und klarzelligigen Karzinome wurden keine signifikanten Vorteile der Kombination gesehen. In das aktuelle Leitlinien-Update können zur Bewertung des Stellenwertes der

Strahlentherapie im Stadium III bis IVA die Ergebnisse der randomisierten Studien PORTEC-3 und GOG 258 sowie einiger großer Registerstudien einbezogen werden.

In der PORTEC-3-Studie wurden 660 Patientinnen der Stadien IA (mit myometraner Infiltration) G3 bis IIIC auf die Beckenbestrahlung mit 48,6 Gy (plus Brachytherapie bei Zervixbefall) vs. dieselbe Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> in Woche 1 und 4 sowie sequentiell vier Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC5 randomisiert [611]. Formal wurde in dieser Studie also der Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie in Relation zum Standard der externen Beckenbestrahlung getestet. Es wurden etwa 30 % im Stadium I, 25 % im Stadium II und 45 % im Stadium III eingeschlossen. Durch die Hinzunahme der Chemotherapie wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 76,1 % auf 81,4 % verbessert (HR 0,70, 95 % CI 0,51-0,97; p adjustiert=0,034), das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben von 69,1 % auf 76,5 % (HR 0,70 (95 % CI 0,52-0,94; p adjustiert=0,016). Der Effekt wurde ganz überwiegend im Stadium III generiert, dort Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 68,5 % auf 78,5 % (HR 0,63, 95 % CI 0,41-0,99; p adjustiert=0,043) und des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens von 58,4 % auf 70,9 % (HR 0,61, 95 % CI 0,42 – 0,89; p adjustiert=0,011). Die Hinzunahme der Chemotherapie konnte tendenziell die Rate distanter Rezidive (22,1 % vs. 29,4 %, HR 0,75, 95 % CI 0,56 – 1,01; p=0,057) senken, kaum jedoch der pelvinalen (5,5 % vs. 8,5 %) oder vaginalen (2,1 % in beiden Armen). Bezogen auf definierte molekulare Subgruppen erreichte die Hinzunahme der Chemotherapie zur Beckenbestrahlung eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens bei p53-Mutation (64,9 % vs. 41,8 %, HR 0,55, 95 % CI 0,30 – 1,00, p-adjustiert = ,0,49), nicht jedoch bei Pole-Mutation (100 % vs. 96 %, HR 0,02, 95 % CI <0,01 – 105, p adjustiert 0,637), bei MMR-Defizienz (78,6 % Radiochemotherapie vs. 84,0 % Radiotherapie, HR 1,33, 95 % CI 0,64 -2,75, p adjustiert 0,446) oder ohne spezifische Mutation (89,3 % vs. 87,6 %, 95 % CI 0,26 – 1,77, p adjustiert = 0,434). In der Nachbeobachtung traten in der Bestrahlungs- plus Chemotherapiegruppe nach 3 und 5 Jahren signifikant häufiger sensorische Neuropathien Grad 2 und höher auf ( 6 % als in der Gruppe mit Bestrahlung ( 0 % )). Bis zu 3 Jahren hatten in der Chemo/Radiationgruppe 21 % Schwäche in den Extremitäten, während hierunter nur 5 % in der Bestrahlungsgruppe litten. Bis zu 3 Jahren wurden in den physischen und Rollenfunktionsscores in der Chemo/Radiotherapiegruppe schlechtere Werte beobachtet. Die langfristigen globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsscores unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht und waren besser als in der Allgemeinbevölkerung. [625]

Somit hat die PORTEC-3-Studie gegenüber dem Standardarm der Beckenbestrahlung (± Brachytherapie) die simultane Radiochemotherapie gefolgt von sequentieller Chemotherapie als einen neuen Standard mit Überlebensvorteil insbesondere im Stadium III und in der Gruppe mit p53-Mutation definiert. Die Metaanalyse von Ao et al [626] aus 14 RCTs mit 5872 Patientinnen zeigte, dass die Kombination aus externer Beckenbestrahlung und Chemotherapie die größten Effekte auf progressionsfreies und Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven hat und dass die Toxizität dieser Behandlung tolerabel ist. Sie scheint damit die ideale adjuvante Therapie für high risk EC zu sein.

Die GOG Studie 258 (s.u.) wurde in der Metaanalyse von Ao et al. noch nicht berücksichtigt.

Die Studie GOG 258 verglich in den Stadien III bis IVA (mit < 2 cm Resttumor) jeglichen Typs sowie den Stadien I bis II serös-klarzellig die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 6 gegen eine Radiochemotherapie mit 2 Gaben Cisplatin 50 simultan gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 5 [621]. Daten zum Gesamtüberleben wurden 2023 in Abstractform publiziert (Matei DE, Enserro D, Kudrimoti M, et al: Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma. 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Presented March 25, 2023). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 112 Monaten zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR = 1.05; 95 % CI = 0.82–1.34). Voll publiziert wurden die 5-Jahres-Daten. Hier zeigte sich bzgl. des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie (HR 0,9 90 % CI 0,74-1,10, p=0,20). Die Rezidivmuster waren allerdings deutlich unterschiedlich: Im Radiochemotherapie-Arm wurde eine niedrigere 5-Jahres-Raten an Vaginalrezidiven (2 % vs. 7 %, HR 0,36, 95 % CI 0,16 -0,82) sowie an pelvinalen oder paraaortalen Lymphknotenrezidiven beobachtet (11 % vs. 20 %, HR 0,43, 95 % CI 0,28 – 0,66), allerdings höhere Raten an distanten Rezidiven (27 % vs. 21 %, HR 1,36, 95 % CI 1,00- 1,86).

Allerdings wurde im 5-Jahres-progressionsfreien Überleben bisher kein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie nachgewiesen (nach Radiochemotherapie 59 %, nach Chemotherapie 58 %; HR 0,9 90 % CI 0,74-1,10, p=0,20). Die Rezidivmuster waren deutlich unterschiedlich: Im Arm Radiochemotherapie wurde niedrigere 5-Jahres-Raten an Vaginalrezidiven (2 % vs. 7 %, HR 0,36, 95 % CI 0,16 -0,82) sowie an pelvinalen oder paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 % vs. 20 %, HR 0,43, 95 % CI 0,28 – 0,66), allerdings höhere Raten distanter Rezidive (27 % vs. 21 %, HR 1,36, 95 % CI 1,00-1,86) gesehen.

Ebenso wie bei der GOG 249 Studie ist bei nach den bisherigen Daten bestehender Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme hinsichtlich des onkologischen Outcomes die akute und Spättoxizität von besonderer Bedeutung: Die Akut-Toxizität der Grade 3, 4 und 5 war mit 58 % vs. 63 % im Radiochemotherapie-Arm günstiger, insbesondere die Grad 4 Toxizität war mit 14 % vs. 30 % im Chemotherapie-Arm wesentlich ausgeprägter, Toxizität Grad 5 gab es nur im Chemotherapie-Arm. Auch die Lymphödem-Rate war im Radiochemotherapie-Arm mit 7 vs. 15 % (p< 0,05) günstiger, was

möglicherweise mit der geringeren Rate an pelvinen und paraaortalen Rezidiven in Zusammenhang stehen könnte. In der Bewertung sollte auch die mitunter massive Symptomatik von pelvinen wie paraaortalen Tumorrezidiven mit in Betracht gezogen werden. Hier ist ein Therapie-Ansatz der die Radiotherapie inkludiert auch unabhängig vom sonstigen onkologischen Outcome vorteilhafter. Es bleibt abzuwarten, ob die niedrigere Rate an Fernmetastasen nach alleiniger Chemotherapie zu einem verbesserten Überleben führt [621].

In Abwesenheit aktueller Daten aus randomisierten Studien zum Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben in den Stadien III bis IVA kann eine aktuelle Analyse der National Cancer Database aus 2004 bis 2016 mit 13.270 Patientinnen, die eine Polychemotherapie erhalten haben, betrachtet werden [627]. In der Cox-adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei den endometrioiden Karzinomen die Hinzunahme der externen Strahlentherapie eine Verbesserung im Stadium III (HR 0,87, 95 % CI 0,79-0,96,  $p=0,004$ ), die bei Betrachtung der Subgruppen am deutlichsten im Stadium IIIC war (HR 0,84, 95 % CI 0,75 – 0,95,  $p=0,003$ ). Im Stadium IVA endometrioid war der Effekt bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant (HR 0,38, 95 % CI 0,10 – 1,41,  $p=0,15$ ). Bei den nicht endometrioiden Karzinomen verbesserte die Hinzunahme der externen Strahlentherapie das Gesamtüberleben im Gesamtstadium III (HR 0,80, 95 % CI 0,72-0,88,  $p<0,0001$ ), insbesondere in den Untergruppen IIIB (HR 0,52 95 % CI 0,32-0,86) und IIIC (HR 0,79, 95 % CI 0,70 – 0,88,  $p<0,0001$ ). Die Registerdaten sprechen somit für einen Überlebensvorteil der externen Strahlentherapie in Subgruppen des in GOG 258 betrachteten Kollektivs (für das Überlebensdaten noch nicht vorliegen), insbesondere für das Stadium IIIC endometrioid.

Sofern bei Patientinnen im Stadium III bis IVA postoperativ eine sequentielle (nicht simultane) Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgt, sprechen die Ergebnisse aktueller Registerstudien für die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Eine Analyse der National Cancer Database der USA (2004-2014,  $n=5795$  Patientinnen der Stadien III-IVA) betrachtete das Gesamtüberleben nach Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie vs. der umgekehrten Sequenz. Dieses war nach 5 Jahren signifikant besser für Beginn mit Chemotherapie (80.1 %) als Beginn mit Radiotherapie (73.3 %,  $p<0,001$ ) [628].

613. Ørtoft G, Høgdall C, Hansen E, Dueholm M. Survival and recurrence in stage II endometriacancers in relation to uterine risk stratification after introduction of lymph node resection and omission of postoperative radiotherapy: a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(2):e22.
614. Narasimhulu D, Cope A, Riaz I, Petersen I, Cilby W, Langstraat C, et al. External beam radiotherapy versus vaginal brachytherapy in patients with stage II endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):797-805
621. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317- 2326.
622. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006;95:266-71.
623. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;24:36-44.
624. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46:2422-31. URL:
625. Post C, de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Long-Term Toxicity and Health-Related Quality of Life After Adjuvant Chemoradiation Therapy or Radiation Therapy Alone for High-Risk Endometrial Cancer in the Randomized PORTEC-3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):975-986.
626. Ao M, Ding T, Tang D, Xi M. Efficacy and Toxicity of Adjuvant Therapies for High-Risk Endometrial Cancer in Stage I-III: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Med Sci- Monit.* 2020;26:e925595.
627. Xiang M, English D, Kidd E. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):487-494.
628. Goodman C, Hatoum S, Seagle B, Donnelly E, Barber E, Shahabi S, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):41-48.
629. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;140:167-75. 9.4 Endokrine Therapie beim Rezidiv

### 7.3 Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II mit LVSI oder Stadium IIIB-vaginal) oder knappem vaginalen Resektionsrand, kann nach der postoperativen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Bei Indikation zur externen Beckenbestrahlung soll nicht automatisch zusätzlich eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. In der Studie PORTEC-1 wurde im Arm mit alleiniger externer Beckenbestrahlung (ohne zusätzliche vaginale Brachytherapie) eine vaginale Rezidivrate von nur 2,5 % nach 15 Jahren beobachtet [593].

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [609]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [629] retrospektive Studien zur Thematik betrachtet. Eine Empfehlung der Kombination Beckenbestrahlung und Brachytherapie wurde für Patientinnen der Stadien II und IIIB, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern, ausgesprochen.

593. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e631-8.

609. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375:816-23.

629. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;140:167-75.

### 7.4 Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

7.22	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2024
<b>EK</b>	Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinomen werden behandelt wie Frauen mit p53-abn EC und POLE-wt.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Evidenz bezüglich der Effekte der postoperativen Strahlentherapie bei Typ-II-Karzinomen ist gering, da diese aufgrund ihrer Seltenheit meist als kleinere Subgruppe gemeinsam mit Hoch-Risiko-Patientinnen des Typs I eingebracht wurden. Allerdings wurden in den neueren Studien zur adjuvanten Therapie relevant Patientinnen mit Typ-II-Histologie, insbesondere mit serösen Karzinomen eingeschlossen (PORTEC-3: 16 % serös, GOG-249: 15 % serös, GOG-258: 18 % serös; Detail zu den einzelnen Studien s. o.). In der PORTEC-3-Studie zeigte sich für die Gruppe der serösen Karzinome ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei Hinzunahme der simultanen Chemotherapie zu dem Standard der perkutanen Strahlentherapie (nach 5 Jahren 71,4 % vs. 52,8 %, HR 0.48, 95 % CI 0.24-0.96) [611]. Für die Studie GOG-249 mit Vergleich der postoperativen perkutanen Strahlentherapie und der vaginalen Brachytherapie mit drei Zyklen Chemotherapie konnte in der Subgruppenanalyse für Patientinnen mit serösem oder klarzelligem Karzinom kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Strategien ermittelt werden [630]. In der Studie GOG-258, die die Hinzunahme der perkutanen Strahlentherapie zur alleinigen Chemotherapie prüfte und für die Auswertungen zum Gesamtüberleben noch nicht vorliegen, zeigte die Subgruppenanalyse des rezidivfreien Überlebens für seröse Karzinome bisher kein deutliches Signal zugunsten eines der beiden Arme.

Der Effekt des Therapieelementes Strahlentherapie bei serösen Karzinomen wurde in einer aktuellen Metaanalyse retrospektiv erhobener Daten [631], die zahlenmäßig von großen Registern-Studien aus SEER und NCDDB dominiert werden, betrachtet. Hier wurde bei 9.354 ausgewerteten Patientinnen von einem

hochsignifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,72, 95 % CI 0,63–0,84; p < 0,0001) für die Kombinationsbehandlung Radiotherapie plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie berichtet, der für begrenzte wie fortgeschrittene Stadien ähnlich groß war. Von den Patientinnen, bei denen die Art der Radiotherapie bekannt war, waren die meisten mit perkutaner Radiotherapie +/- vaginaler Brachytherapie behandelt worden [631]. Dies spricht dafür, in der Risikogruppe der Typ-II-Karzinome eher eine perkutane Radiotherapie zu bevorzugen.

611. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer(PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-1285.

630. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1810- 1818

631. Lin Y, Zhou J, Cheng Y, Zhao L, Yang Y, Wang J. Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;27:93-101.

## 8 Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

### 8.1.1 Adjuvante Gestagentherapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1</b>	<a href="#">[643]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [644].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [644] fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

Die Autoren der Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass nun mehrere RCTs vorliegen, die zeigen, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Primärtherapie des Endometriumkarzinoms keinen Nutzen aufweist. Weitere Studien zu dieser Frage sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

643. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;

644. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 20117

### 8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

8.7	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>B/O</b>	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriumbefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ).	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[621]</a> , <a href="#">[646]</a>	
	Starker Konsens	
8.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
<b>EK</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom Typ1 und abnormem p53-Status in der Immunhistochemie (Typ-I-Endometriumkarzinome Stadium 1a oder höher, mit Infiltration in das Myometrium oder klarzelliges Endometriumkarzinom) sollten behandelt werden wie Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen.	
	Konsens	
8.9	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[621]</a> , <a href="#">[610]</a> , <a href="#">[611]</a> , <a href="#">[612]</a>	
	Starker Konsens	
8.10	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence <b>1</b>	<a href="#">[621]</a> , <a href="#">[522]</a> , <a href="#">[645]</a>	
	Starker Konsens	

<b>8.11</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[647]</a> , <a href="#">[648]</a> , <a href="#">[621]</a>	
	Starker Konsens	
<b>8.12</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[621]</a> , <a href="#">[647]</a> , <a href="#">[648]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie als Alternative für oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie nach primärer Operation eines EC wurde intensiv untersucht und war Gegenstand mehrerer großer randomisierter Studien (PORTEC-3, GOG 258 und GOG 249).

In der internationalen Post-Operative-Radition-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie führte bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [646]. In dieser Studie wurden Patientinnen (n = 660) mit High-Risk-EC untersucht. Etwa 45 % waren im Stadium III, 26 % im Stadium IIIC, also mit Lymphknotenmetastasen, 25 % der Patientinnen hatten ein seröses oder klarzelliges (Typ 2) EC und 32 % ein schlecht differenziertes (G3) endometrioides EC. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4 % (95 %-KI 77,2 – 85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie vs. 76,1 % (71,6 – 80,9) in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (HR: 0,7; 95 %-KI = 0,51 – 0,97; p = 0,034) (medianes Follow-up 72,6 Monate). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5 % (95 %-KI = 71,5 – 80,7) vs. 69,1 % (63,8 – 73,8; HR 0,7; 95 %-KI 0,52 – 0,94; p = 0,01). Bei den meisten Patientinnen waren Fernmetastasen die erste Manifestation eines Rezidivs. Sie traten bei 21,4 % der Frauen in der Chemo/Radiotherapiegruppe und in 29,1 % der Frauen in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie auf. In einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit EC im Stadium I und II fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Failure-free Survival durch die zusätzliche Chemotherapie. In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5 % (Stadium III; p = 0,043) und 71,4 vs. 52,8 % (seröse EC; p = 0,037) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4 % (Stadium III; p = 0,011) und 59,7 vs. 47 % (seröse EC; p = 0,008). Nach 5 Jahren glichen sich die Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen an. Lediglich sensorische Neuropathien waren im Chemo/Radiotherapiearm häufiger. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die kombinierte Chemo/Radiotherapie, bestehend aus Beckenbestrahlung mit 2 simultanen Gaben von Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel Patientinnen mit serösem und/oder Stadium III EC empfohlen werden sollte. Dies inkludiert alle Patientinnen mit pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen, unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Primärtumors.

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [621]. Dies war nicht der Fall. 736 Patientinnen mit Hochrisiko-EC, davon > 97 % im Stadium III (50 % im Stadium IIIC1, 25 % Stadium IIIC2; 21 % serös oder

klarzellig) wurden nach Operation entweder mit alleiniger Chemotherapie oder mit einer kombinierten Chemo/Radiotherapie analog der PORTEC-3-Studie adjuvant behandelt. Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten (IIC2) wurde auch diese Region bestrahlt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59 % (95 %-KI = 53 – 64 %) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58 % (53 – 64 %) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90 %-KI 0,74 – 1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7 %; HR: 0,36; 95 %-KI = 0,16 – 0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20 %; HR: 0,43; 95 %-KI = 0,28 – 0,66). In der Gruppe mit Chemo/Radiotherapie waren allerdings Fernmetastasen häufiger als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (27 vs. 21 %; HR: 1,36; 95 %-KI = 1,00 – 1,86). Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 wurden bei 58 % der Chemo/Radiotherapiegruppe und bei 63 % der Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie beobachtet. Die Hinzunahme der Strahlentherapie zur Chemotherapie verbesserte nicht das rezidivfreie Überleben. Es bleibt abzuwarten, ob in der weiteren Nachbeobachtungszeit die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben wird.

Schließlich liegen noch die Daten der GOG 249-Studie vor, in der geprüft wurde, ob bei High/intermediate-Risk- und High-Risk-EC im Stadium I und II eine adjuvante vaginale Brachytherapie, gefolgt von einer verkürzten Chemotherapie (3 Zyklen) wirksamer ist als eine perkutane Strahlentherapie  $\pm$  Brachytherapie [623]. Dies war nicht der Fall. High/intermediate Risk war definiert als Alter von  $\geq$  70 Jahren plus 1 uteriner Risikofaktor, Alter von  $\geq$  50 Jahren plus 2 Risikofaktoren oder Alter  $\geq$  18 Jahre plus 3 Risikofaktoren. Als uterine Risikofaktoren galten G2- und G3-Tumoren, pT1b und Lymphgefäßinvasion. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wurden empfohlen und bei 90 % der Patientinnen durchgeführt. Hilfsweise wurde ein postoperatives CT oder MRT eingesetzt, um vergrößerte Lymphknoten auszuschließen. 21 % der Patientinnen hatten endometrioides EC, G3, 20 % hatten seröse oder klarzellige EC [630]. 75 % der Patientinnen waren im Stadium I, 25 % im Stadium II. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem EC im Stadium I oder II und positiver Peritonealzytologie wurden für die GOG-249-Studie nicht zugelassen, sondern für die Teilnahme an der GOG-258-Studie empfohlen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für die perkutan bestrahlte Gruppe 76 % (95 %-KI = 0,70 – 0,81) und für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe 76 % (0,70 – 0,81). Die Hazard Ratio betrug 0,92 (90 %-KI = 0,69 – 1,23). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 87 % (95 %-KI = 83 – 91 %) für die perkutan bestrahlten Patientinnen und 85 % (95 %-KI: 81 – 90 %) für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe (HR: 1,04; 90 %-KI = 0,71 – 1,52). Vaginale Rezidive und Fernmetastasen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig; pelvine und paraaortale Rezidive waren in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe häufiger (9 vs. 4 %) [630]. Die akute Toxizität war in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe höher, Spättoxizitäten waren vergleichbar.

Die Interpretation dieser 3 Studien kann zur Formulierung klarer Handlungsempfehlungen dienen. Die GOG-249-Studie adressierte die Frage, ob „wenig“ Chemotherapie und eine vaginale Brachytherapie besser ist als eine externe Beckenbestrahlung, kombiniert mit einer fakultativen vaginalen Brachytherapie. Die GOG-258-Studie hingegen untersuchte, ob die Hinzunahme einer Bestrahlung zu einer Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung von Vorteil ist. In der PORTEC-3-Studie sollte dahingegen untersucht werden, ob die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer Bestrahlung mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die PORTEC-3-Studie zeigt deutlich, dass die Hinzunahme einer Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung vor allem im Stadium III oder bei serösen EC eine signifikante und vor allem klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbringt.

Nicht beantwortet wird von der PORTEC-3-Studie die Frage, ob bei Patientinnen mit High-Risk-EC, die eine suffiziente adjuvante Chemotherapie erhalten, überhaupt noch eine Strahlentherapie erforderlich ist. Die Beantwortung dieser Frage war das Ziel der amerikanischen GOG-258-Studie. Die zusätzliche Strahlentherapie verbesserte zwar die lokoregionäre Kontrolle, es traten aber häufiger Fernmetastasen auf als in der alleinigen Chemotherapiegruppe. Ursachen hierfür könnten die Reduktion der vollen Chemotherapiezyklen von 6 auf 4 oder der verzögerte Beginn der Kombinationschemotherapie sein. Die zusätzliche Strahlentherapie führte jedenfalls nicht zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben ist bisher in beiden Gruppen gleich.

Falls daher eine Patientin mit einer adjuvanten Chemotherapie entsprechend dem Standardarm der GOG-258-Studie behandelt wird, kann eine zusätzliche Brachytherapie zur Senkung der Rate an vaginalen Rezidiven diskutiert werden. Falls hingegen eine Patientin entsprechend dem experimentellen Arm der GOG-258-Studie behandelt wird, sollte mit der Patientin diskutiert werden, ob die Reduktion von pelvinen und paraaortalen Rezidiven durch eine perkutane Strahlentherapie die Inkaufnahme von mehr Fernmetastasen rechtfertigt, da pelvine und/oder paraaortale Rezidive mit guten Ergebnissen auch sekundär bestrahlt werden können, falls noch keine perkutane Bestrahlung erfolgt ist.

Neue Daten von Nomura et al. und Miller et al. [647], [649] betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> plus Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>; Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> plus Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel, 180 mg/m<sup>2</sup> plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m<sup>2</sup> plus Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> plus Paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup> (mit GCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

610. de Boer S, Powell M, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1114-1126.
611. de Boer S, Powell M, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-1285.
612. de Boer S, Powell M, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309
621. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317-2326
622. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.*
623. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;24:36-44.
630. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1810-1818
646. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur J Radiol.* 2013;82:e422-8
647. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):833-840.
648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38:3841-3850

## 9 Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

### 9.2.1 Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumoresektion, erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	geprüft 2024
<b>EK</b>	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.	
	Starker Konsens	
9.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	geprüft 2024
<b>EK</b>	Im Falle eines Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidivs im Zustand nach externer Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie sollte geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie als externe Bestrahlung oder Brachytherapie mit oder ohne lokaler Tumorresektion in kurativer Intention möglich ist.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Patientinnen mit isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach EC ohne adjuvante strahlentherapeutische Vorbehandlung oder zumindest ohne adjuvante perkutane Radiotherapie in der Vorgeschichte können mittels Strahlentherapie und/oder mittels chirurgischer Tumorresektion behandelt werden.

Randomisierte Vergleichsstudien zur Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen liegen nicht vor. Sofern zuvor in der adjuvanten Situation keine Strahlentherapie verabreicht wurde, kann durch eine Radiotherapie eine dauerhafte Remission erreicht werden.

Im Rahmen der PORTEC-1-Studie entwickelten 32 der zuvor nicht bestrahlten Patientinnen ein isoliertes Scheidenstumpfrezidiv [677]. Davon wurden 30 Patientinnen mit kurativer Intention behandelt, von diesen 24 mit alleiniger Strahlentherapie, zwei mit alleiniger OP, drei mit OP und Strahlentherapie und eine mit Strahlen- und endokriner Therapie. Details zur Strahlentherapie (Dosis externe Beckenbestrahlung, Kombination mit Brachytherapie) wurden nicht angegeben. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorresektion betrug insgesamt 87 % (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe der adjuvant nicht bestrahlten und bei Vaginalrezidiv mit kurativer Zielsetzung behandelten Patientinnen betrug 65 %.

Vargo et al. [678] untersuchten 2014 retrospektiv ein adjuvant nicht bestrahltes Kollektiv mit einem isolierten Scheidenstumpfrezidiv, das mit einem Konzept mit externer Beckenbestrahlung (mediane Dosis 45 Gy in IMRT-Technik) und bildgestützter Brachytherapie (median 24 Gy in 5 Fraktionen) behandelt wurde. Nach einem Follow-up von 3 Jahren betrug die lokale Kontrolle 95 % sowie die rezidivfreie Überlebensrate 68 %. Hardarson et al. [679] untersuchten ein Kollektiv von 31 strahlennaiven Patientinnen mit isoliertem Scheidenrezidiv. Bei 26 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die 2-Jahres-Progressionsrate 40 % gegenüber 0 % bei 5 Patientinnen, die mittels Tumorresektion behandelt wurden. Jerezek-Fossa et al. [680] beziffern die 3-Jahres-Überlebensrate von 73 strahlennaiven Patientinnen mit Scheidenstumpfrezidiv nach Salvage-Strahlentherapie (überwiegend kombinierte Brachy- und Teletherapie) mit 62 % für auf das Vaginalepithel begrenzte Rezidive und 53 % für Rezidive mit subvaginaler Infiltration.

Ng et al. [681] berichten von einer Komplettremission bei 6/6 Patientinnen, die mit neuerlicher Strahlentherapie (nur extern, nur Brachytherapie oder nur Kombination) mit oder ohne Tumorresektion bei isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden. Nach den Daten der genannten Fallserien erscheint also die Bestrahlung des vaginalen Rezidivs die Therapie der ersten Wahl, sofern nicht schon im Vorfeld eine perkutane Radiotherapie stattgefunden hat. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchungen und der geringen Probandinnenzahl ist die Evidenzlage jedoch sehr niedrig.

Die Kombination einer Hochdosis-Brachytherapie mit Teletherapie (mittlere EQD2-Dosis von 68,3 Gray) erzielte bei 30 Patientinnen mit isoliertem vaginalen EC-Rezidiv ohne vorherige adjuvante Radiotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % und eine krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % [682].

677. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89:201-9.

678. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, et al. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol.* 2014;113:126-31.
679. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;11:26-30.
680. Jerezek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:405-13.
681. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, Crandon AJ. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;79:490-4.
682. Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD, Chen LM, Hsu IC. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy. *Brachytherapy.* 2017;16:1152-1158.

### 9.3 Operative Therapie des Rezidivs

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
9.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
<b>EK</b>	Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Konsens	
9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
<b>EK</b>	Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom im Einzelfall erwogen werden.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Zur Behandlung des EC-Rezidivs steht auch eine operative Therapie zur Verfügung, die allerdings nie in prospektiven Studien untersucht wurde. Barlin et al. [584] konnten 2010 in einer retrospektiven Untersuchung von 14 Kohorten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 672) belegen, dass nach univariater Analyse das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden, wenn mit der Operation die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelingt. Im Vergleich der untersuchten Kohorten ergab jeder 10 %-Zuwachs von makroskopisch tumorfrei operierten Rezidiven eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um jeweils 9,3 Monate (p = 0,04) [584].

Die Sicherheit und Effektivität einer Exenteration bei Rezidiv nach EC ist wenig belegt. In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2014 konnte keine einzige kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen identifiziert werden [683].

In retrospektiven Fallserien wurden bei selektierten Patientinnen hohe Erfolgsraten nach Exenteration festgestellt. So z. B. berichteten Andikyan et al. [684] bei 11 Patientinnen aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit Tumorpersistenz oder Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen (3 davon nach EC) von einer 100 %igen Rate an kompletten Zytoreduktionen nach anteriorer Exenteration mit kompletter Kolpektomie [684]. Allerdings betrug in dieser Fallserie die mittlere Tumorgöße lediglich 0,9 cm, so dass von einem stark selektierten Patientinnenkollektiv auszugehen ist.

Chiantera et al. [685] berichteten in einer retrospektiven Kohortenstudie über 21 gynäkologische Patientinnen, die mit Exenteration behandelt wurden, und gaben eine perioperative Mortalität von 5 % und eine Rate schwerwiegender Komplikationen von 43 % an [685]. In einer weiteren Studie an einem größeren Kollektiv von 230 Patientinnen mit unterschiedlichen, lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden gynäkologischen Karzinomen betrug nach der Exenteration die perioperative Mortalität 3 % und die Rate an schwerwiegenden Komplikationen 21 % [686] (Hinweis: In der vorgenannten Studie wurden nur Endometriumkarzinome untersucht, in letzterer verschiedene Malignome). In der Subgruppe der 28 Patientinnen mit durch Exenteration operierten Endometriumkarzinomen betrug das 5-Jahres-Überleben 40 %, das sich auf 53 % erhöhte, wenn durch die Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde.

Hirnmastasen des EC sind mit einer Inzidenz von <1 % aller Rezidive seltene Ereignisse. Es wurden jüngst zwei Fallserien und eine Meta-Analyse veröffentlicht [687], [688]. In der Metaanalyse von Beucler wurden 87 Fälle retrospektiv untersucht. Das mediane Gesamtüberleben war nach kombinierter operativer und strahlentherapeutischer Behandlung mit 15 Monaten deutlicher länger im Vergleich zur ausschließlich radiotherapeutischen bzw. operativen Versorgung (5,2 bzw. 4,8 Monate). Prognostisch günstig waren das Vorliegen singulärer Hirnmastasen und eine extrakraniell stabile EC-Erkrankung.

584. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118:14-8.

683. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:Cd010449.

684. Andikyan V, Houry-Collado F, Sonoda Y, Gerst SR, Alektiar KM, Sandhu JS, et al. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgery. *Gynecol Oncol.* 2012;125:404-8.

685. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Gallotta V, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:880-4.

686. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;24:156-64.

687. Bhambhani HP, Zhou O, Cattle C, Taiwo R, Diver E, Hayden Gephart M. Brain Metastases from Endometrial Cancer: Clinical Characteristics, Outcomes, and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2021;147:e32-e39.

688. Beucler N, Sellier A, Bernard C, Joubert C, Desse N, Dagain A. Brain metastases in endometrial cancer: A systematic review of the surgical prognostic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:240-252

#### 9.4 Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
<b>EK</b>	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens	

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	<a href="#">[689]</a> , <a href="#">[690]</a> , <a href="#">[691]</a> , <a href="#">[33]</a> , <a href="#">[692]</a>	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence <b>3</b>	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	<a href="#">[690]</a> , <a href="#">[693]</a> , <a href="#">[691]</a> , <a href="#">[33]</a>	
	Starker Konsens	

##### Hintergrund

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine endokrine Therapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer endokrinen Therapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien belegt.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der endokrinen Therapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [694]. In keiner der untersuchten Studien wurde die endokrinen Therapie mit einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormonersatztherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [33]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder

mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

In einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 39 retrospektiven Studien zur endokrinen Therapie des EC beschreiben Ethier et al. in der Erstlinien-Behandlung eine Ansprechrate (ORR) des rezidierten EC auf Gestagene und Tamoxifen bzw. auf die Kombination derselben von 21 %. Aromatase-Inhibitoren erreichten eine ORR von 8 %. Das Ansprechen war signifikant höher bei positiven Hormonrezeptoren und low-grade Karzinomen. Eine Einschränkung der Meta-Analyse ist die fehlende Standardisierung der Hormonrezeptorenbestimmung. Jerzak et al. verweisen auf unterschiedliche Ansprechraten des EC auf die endokrine Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Isoformen der Hormonrezeptoren [692].

Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors im Laufe der Progression verändern können, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivgewebe sinnvoll.

Die endokrine Therapie ist aufgrund der wenigen Nebenwirkungen bei älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie. Die Entscheidung zur Durchführung einer endokrinen Therapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

Ähnlich wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden beim fortgeschrittenen EC zielgerichtete Therapien zur Inhibition des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und der Cyclin abhängigen Kinasen untersucht [695], [696].

33. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel). 2020;12

689. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>

690. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736-44.

691. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158-166.

692. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):175-183.

693. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;120:185-8.

694. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileschkin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Cd012160

696. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, Foster N, Asmus E, Wahner Hendrickson A, et al. Phase II trial of ribociclib and letrozole in patients with relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000926.

## 9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1</b>	[697], [220]	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> ) verwendet werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[697]</a> , <a href="#">[648]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormonersatztherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [698]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene Chemotherapiedoubletten bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapiekombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m<sup>2</sup>; d1), Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>; d1), Paclitaxel (160 mg/m<sup>2</sup>; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [648]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

2 retrospektive Untersuchungen (Nagao, n=206, Rubinstein, n=20) fanden für eine Reinduktion mit Carboplatin/Paclitaxel eine gute klinische Wirksamkeit nach Platin/Taxan-Vorbehandlung sofern das Intervall nach Primärtherapie mindestens 6 Monate betrug [695], [699].

220. Endometriumcarcinom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38:3841-3850.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileschkin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD012160.

697. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003915.

698. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003915.

699. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham R, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;28:120-123.

### 9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem serösen Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> ) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	[293]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence <b>2</b>	[700], [701]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor <b>kann</b> die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	<a href="#">[702]</a> , <a href="#">[363]</a> , <a href="#">[703]</a> , <a href="#">[704]</a> , <a href="#">[705]</a>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein ‚actionable target‘ für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate) [293]. Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatellitensinstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [702]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatellitensinstabilität [363].

In der Phase-II Studie KEYNOTE-158 mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrates von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [710]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad 4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In einer aktualisierten Nachbeobachtung des Kollektivs wurden lange klinische Verläufe nach Ansprechen auf Pembrolizumab beobachtet [709]. In der Garnet-Studie, einer nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit Dostarlimab, einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 104 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt, deren EC unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie rezidierte oder progredient war.

Dostarlimab wurde dabei im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 verabreicht. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrates von 54,9 % (CPS $\geq$ 1) bzw. 21,7 % (dMMR und pMMR) gefunden [706].

Die Autoren hoben auch für diesen Checkpoint-Inhibitor die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen.

In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 143 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 behandelt. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrates von 45,5 % sowie eine Komplettremission von 15,6 % gefunden. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität mit nur 8,6 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen hervor [706].

Auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuncheck-Inhibitoren Avelumab und Durvalumab zeigten eine gute klinische Wirkung bei dMMR/MSI-H rezidierten EC. Sowohl die gegen PD-1 als auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuntherapien waren bei Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität (pMMR) wenig effektiv [695], [707].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [700]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrates von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

Die akzeptable Abbruchrate von 17,7 % konnte nur durch eine hohe Rate an Dosisreduktionen erreicht werden.

Diese Ergebnisse konnten in der randomisierten Phase III-Studie KEYNOTE-775 bestätigt werden. Hier wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) untersucht. Als duale primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert.

Für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib konnte sowohl in der pMMR-Population (N=697) als auch in der Gesamtpopulation (pMMR- und dMMR-Population, N=827) eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden [pMMR-Population: 17,4 vs. 12,0 Monate (HR=0,68; P<0,001); Gesamtpopulation: 18,3 vs. 11,4 Monate (HR=0,62; P<0,001)].

Auch beim medianen PFS zeigte sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie sowohl in der pMMR- [6,6 vs. 3,8 Monate (HR=0,60; P<0,001)] als auch in der Gesamtpopulation [7,2 vs. 3,8 Monate (HR = 0,56; P<0,001)]. Allerdings erwies sich die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib als toxischer gegenüber der Therapie im Kontrollarm und erfordert offensichtlich insbesondere aufgrund der hohen Rate an Bluthochdruck und Diarrhö mit Gewichtsverlust ein aufwändiges Toxizitätsmanagement und eine sorgfältige Patientinnen-Selektion. Nebenwirkungen  $\geq$ Grad 3 traten bei 89 % der Frauen unter der Kombinationstherapie auf, am häufigsten Hypertonie. Die Abbruchrate betrug 33 %. Die KEYNOTE-775 Studie untersuchte Patientinnen mit mikrosatelliten- stabilem und -instabilem Endometriumkarzinom.

Die Immuntherapie hat somit das Behandlungsspektrum bei fortgeschrittener Situation/ Rezidiv/ Metastasen des EC erweitert, für das es bis vor kurzem noch keinen Standard für eine Zweitlinien-Behandlung gab. Phase III-Daten liegen zur Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Lenvatinib vor (KEYNOTE-775).

Weitere Phase-III-Daten zu Atezolizumab und Lenvatinib (AtTEnd, LEAP-001) werden erwartet. Die bereits publizierten Phase-III-Daten zur Erstlinientherapie mit einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und Immuntherapie mit Pembrolizumab oder Dostarlimab (NRG-GY018 und RUBY) wurden publiziert und werden ausführlich in Kapitel 7 diskutiert.

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab, Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab bei Frauen mit EC-Rezidiv handelt es sich um einen Off-label-Use. Dies muss bei Aufklärung und Therapiedurchführung (Einzelfallprüfung durch den Medizinischen Dienst) berücksichtigt werden. Für Pembrolizumab, Dostarlimab (jeweils als Monotherapie) und die Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib liegt eine Zulassung durch die EMA vor.

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums siehe Kapitel 8.

293. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3928-3935.

363. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Cd012160.

700. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981-2992.

701. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448.

702. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413.

703. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.

704. Oaknin A, Tinker A, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766-1772.

705. O'Malley D, Bariani G, Cassier P, Marabelle A, Hansen A, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761.

706. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023;29(22):4564-4574.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2024) am 28.02.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Feb 2019 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 28.02.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms/therapy[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab]

#	Suchfrage
	OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 28.02.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms[mh]
2	endometr*[tiab]
3	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(#5) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.02.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 15.07.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 15.07.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Leitlinienreport\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Literaturrecherchen und Evidenztabelle, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 15.07.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Evidenzbericht\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Evidenzbericht_3.0.pdf).

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo