



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,
Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und
Paclitaxel; Erhaltungstherapie)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	37

5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	53
5.3	Stellungnahme Eisai GmbH.....	57
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	63
5.5	Stellungnahme DGGG DGHO NOGGO.....	68
D.	Anlagen.....	85
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	85
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100

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

„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 als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).“

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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von 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 als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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-Defizienz (dMMR), 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 als Monotherapie:

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

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 sowie Dostarlimab und Pembrolizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel): Beschluss vom 20.06.2024
- 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-Defizienz (dMMR), 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-Leitlinie¹ liegt für das konkretisierte Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den dMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MSI/dMMR-Status und somit für eine diesbezüglich 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.

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

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen. Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) und Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) stehen demgegenüber noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab am 07.12.2023 und Pembrolizumab am 21.10.2024).

In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. (Beschluss vom 20.06.2024).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entspreche. Mit der Zulassung von Dostarlimab seien Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Standard im Anwendungsgebiet geworden.

Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21.10.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pembrolizumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gegenüber Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel - allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

¹ 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.

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-Defizienz (dMMR), 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

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 dMMR-Status aus Arm A und Arm B herangezogen.

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).

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie festgelegt. In der Studie DUO-E wurde in keinem der Studienarme das entsprechende Therapieregime untersucht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie DUO-E dementsprechend nicht umgesetzt. Die Studie DUO-E ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Fazit

Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie DUO-E sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie) durch die Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben oder zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie bestimmt.

Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie DUO-E sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des IQWiG aus der Nutzenbewertung zugrunde gelegt. In der Nutzenbewertung wird eine Gesamtspanne aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung sowie den Angaben aus der Nutzenbewertung zu Dostarlimab (Beschluss vom 20.06.2024) als derzeit beste Schätzung beschrieben.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet, 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.

Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkstoff Dostarlimab waren ebenso mit Unsicherheiten behaftet, welche in der dazugehörigen Dossierbewertung thematisiert wurden.

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: 28. November 2024):

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 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 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.

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

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)², des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)², des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)³, und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl)⁴.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

³ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

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

Behandlungsdauer:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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	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 als Monotherapie</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Dostarlimab	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
<i>Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie</i>				
Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7

Verbrauch:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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/Patient in 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 oder AUC 6 = 764,3 mg	637 mg – 764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² 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 als Monotherapie</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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Dostarlimab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	6	6 x 500 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie</i>					
Dostarlimab	1 000 mg	1 000 mg	2 x 500 mg	5,7	11,4 x 500 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-Defizienz (dMMR), 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	4 557,80 €	1,77 €	257,00 €	4 299,03 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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: 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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen 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.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 02.12.2024

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.

Es 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 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	24. September 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)

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

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 6. 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 gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2024 zuletzt geändert am 19. September 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Durvalumab

Beschluss vom: 20. Februar 2025

In Kraft getreten am: 20. Februar 2025

BAnz AT 31.03.2025 B2

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 als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

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-Defizienz (dMMR), 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:

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab gegenüber Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten 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-Defizienz (dMMR), 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. 380 bis 1520 Patientinnen

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-87), sofern nicht anders indiziert.

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: 28. November 2024):

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 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 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-Defizienz (dMMR), 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
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 als Monotherapie	
Durvalumab	50 655,24 € – 59 594,40 €
Gesamt	82 281,92 € – 85 153,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Dostarlimab	25 794,18 €
Carboplatin	1 902,66 €
Paclitaxel	5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie	
Dostarlimab	49 008,94 €
Gesamt	82 066,36 €

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/Jahr	Kosten/ Patientin/Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
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 €
Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,5 – 10,0	850 € – 1 000 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	6	600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/Jahr	Kosten/ Patientin/Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €

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-Defizienz (dMMR), 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
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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.

II. 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 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 B2

<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 zur Stellungnahme veröffentlicht. **Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am TT.Monat JJJJ übermittelt.**

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 **(ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung)** 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endome



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

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-1091)

Modul 1

(PDF 468,59 kB)

Modul 2

(PDF 635,50 kB)

Modul 3

(PDF 1,40 MB)

Modul 4

(PDF 3,16 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 12,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,13 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1114/>

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 als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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 als Monotherapie:

- Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie

Stand der Information: September 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 511,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,21 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **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 mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2024-09-01-D-1091*). 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 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 **HH:MM** Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	23.12.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	12.12.2024
Eisai GmbH	19.12.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
DGGG DGHO 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
AstraZeneca GmbH						
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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Lenk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Hr. Dr. Engelbrecht	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dahlems	ja	nein	nein	nein	nein	nein
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 AstraZeneca GmbH

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab als Monotherapie – Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1091
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

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-1091) [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® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) [2].</i></p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Die globale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie DUO-E zeigte für die Kombination aus Durvalumab mit Carboplatin und Paclitaxel (CTx) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie bei Patient:innen mit Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Carboplatin und Paclitaxel einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89]; p=0,0263). Das Mortalitätsrisiko wurde unter Durvalumab+CTx gegenüber der zVT Carboplatin+Paclitaxel statistisch signifikant um 62% reduziert.</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>Hervorzuheben ist, dass sich bei der Kombinationstherapie aus Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT bei schweren UE, schwerwiegenden UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Zur patientenberichteten Lebensqualität und Symptomatik ergaben sich größtenteils keine Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Therapieregime und der zVT. Für die Skala Körperfunktion im Rahmen der Bewertung der Lebensqualität zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,46 [0,25; 0,83]; p=0,0110). Insgesamt zeigte sich ein Erhalt der Lebensqualität unter Durvalumab+CTx, was für Patient:innen eines der wesentlichen Therapieziele in der vorliegenden Therapiesituation darstellt.</p> <p>In der Gesamtschau leitet AstraZeneca einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der weiterhin zu beachtenden zVT Carboplatin und Paclitaxel ab.</p> <p>Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Carboplatin und Paclitaxel ist für die Zusatznutzenbewertung weiterhin eine relevante zVT2. Für Patient:innen, für die im Rezidiv eine alleinige Chemotherapie nicht in Betracht kommt, ist die zVT mit Dostarlimab oder Pembrolizumab oder Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab festzulegen	

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.6 f. Z. 16 ff.	<p>1. Carboplatin und Paclitaxel ist für die Zusatznutzenbewertung weiterhin eine relevante zVT</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Für Teilpopulation 1 begründet der pU die Wahl von Carboplatin + Paclitaxel als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der ursprünglichen Beratungsanforderung vom 12.10.2023, in der Carboplatin + Paclitaxel vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist jedoch nicht sachgerecht. In seiner Begründung bezieht sich der pU auf eine nicht mehr aktuelle Beratung. Carboplatin + Paclitaxel sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, während mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab) in diesem Anwendungsgebiet ein zugelassenes Therapieregime vorliegt. Dementsprechend stellt Carboplatin + Paclitaxel keine sachgerechte Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.“</i></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-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> – <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie:</p> <p>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie</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>AstraZeneca sieht weiterhin Carboplatin+Paclitaxel als relevanten Teil der zVT für die vorliegende Nutzenbewertung an. Die Daten der relevanten DUO-E Studienpopulation ermöglichen somit die Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung änderte der G-BA die zVT und benannte ausschließlich Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie [3]. Die im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 12.10.2023 definierte zVT Carboplatin und Paclitaxel für die gesamte Zielpopulation ist aus Sicht des G-BA obsolet [4]. Dieser Sichtweise kann seitens AstraZeneca nicht gänzlich gefolgt werden, denn Änderungen seit diesem Beratungsgespräch haben sich nur dahingehend ergeben, dass für das o.g. Anwendungsgebiet (AWG) Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel seit Dezember 2023 sowie Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel seit Oktober 2024 zugelassen sind [5-7].</p> <p>Die im Juni 2024 aktualisierte S3-Leitlinie Endometriumkarzinom enthält noch keine Empfehlungen zum Einsatz der kürzlich für die Erstlinientherapie zugelassenen Substanzen Dostarlimab und</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie Dostarlimab und Pembrolizumab zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel): Beschluss vom 20.06.2024 <p>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.</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>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Gemäß der aktuellen Version der S3-Leitlinie kann weiterhin eine systemische Chemotherapie eingesetzt werden. Hierfür sind die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin zugelassen. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie jedoch aufgrund einer besseren Verträglichkeit evidenzbasiert vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen [8].</p> <p>Zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel liegt ein Beschluss des G-BA vom 20.06.2024 vor, in dem ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zVT Carboplatin und Paclitaxel lediglich in der Subgruppe der rezidierten Patient:innen festgestellt wurde [9].</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca verbleibt es unklar – auch im Vergleich zu anderen Verfahren der Nutzenbewertung – unter welchen Voraussetzungen der G-BA von einem veränderten Stand der anerkannten medizinischen Erkenntnisse ausgeht und welche Kriterien für die Veränderung der zVT seitens des G-BA maßgeblich sind.</p>	<p>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“).</p> <p>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.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, wird dieses bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt konkretisiert:</p> <p>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung</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>Gemäß der Position von AstraZeneca stellt Carboplatin und Paclitaxel neben Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine relevante zVT-Option dar, sodass die direkt vergleichenden Daten gegenüber Carboplatin und Paclitaxel im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens heranzuziehen sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im vorliegenden AWG ist eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel <i>oder</i> Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als zVT anzusehen. Infolgedessen sind die mit dem Nutzendossier vorgelegten Daten der Studie DUO-E für den Vergleich von Durvalumab+CTx mit Carboplatin+Paclitaxel für die Nutzenbewertung und die Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab heranzuziehen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben, – des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. <p>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.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie⁶ liegt für das konkretisierte Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den dMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MSI/dMMR-Status und somit für eine diesbezüglich 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</p>

⁶ 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.

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>vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen. Mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) und Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) stehen demgegenüber noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (Zulassung von Dostarlimab am 07.12.2023 und Pembrolizumab am 21.10.2024).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. (Beschluss vom 20.06.2024).</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>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entspreche. Mit der Zulassung von Dostarlimab seien Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Standard im Anwendungsgebiet geworden.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21.10.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pembrolizumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gegenüber Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel - allein die Kombinationstherapie mit Dostarlimab in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation zu Dostarlimab (4.2 Dosierung und Art der Anwendung) wird Dostarlimab in Kombination</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>mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen verabreicht gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren. Daher wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</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.6 Z. 1 ff.	<p>2. Für Patient:innen, für die im Rezidiv eine alleinige Chemotherapie nicht in Betracht kommt, ist die zVT mit Dostarlimab oder Pembrolizumab oder Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab festzulegen</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"> • <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"> ○ <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab</i> 	<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-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> – <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie:</p> <p>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie</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)
	<ul style="list-style-type: none">• <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">○ <i>Dostarlimab</i> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">○ <i>Pembrolizumab</i> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">○ <i>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab</i> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Für Teilpopulation 2 bleibt die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ohne Konsequenz, da er keine Daten für diese Teilpopulation vorlegt.“</i></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>Aus Sicht von AstraZeneca sind vom vorliegenden AWG ebenfalls Patient:innen umfasst, für die im 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 [10, 11]. 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 werden für Patient:innen mit dMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie, neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel, die zum 22.06.2022 bzw. zum 21.04.2021 zugelassenen Monotherapien bestehend aus Pembrolizumab bzw. Dostarlimab empfohlen [5, 6, 8]. Zudem ist seit dem 07.12.2023 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patient:innen im AWG zugelassen. Der patientenrelevante Nutzen beider Wirkstoffe wurde bereits durch den G-BA bewertet [12, 13]. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber</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>hinaus nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau stellen somit Dostarlimab oder Pembrolizumab oder Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>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, stellen Dostarlimab oder Pembrolizumab oder Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1891. Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie). Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2024 [16.12.2024]. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1114/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-214. 2023.
5. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juni 2024]. 2024.
6. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Oktober 2024]. 2024.
7. Merck & Co. Inc. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Receives 30th Approval From European Commission With Two New Indications in Gynecologic Cancers. 2024 [13.12.2024]. Available from: <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-receives-30th-approval-from-european-commission-with-two-new-indications-in-gynecologic-cancers/>.
8. 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.
9. 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), Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). 2024.
10. Moore KN, Tian C, McMeekin DS, Thigpen JT, Randall ME, Gallion HH. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer?: a Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. *Cancer*. 2010;116(23):5407-14.
11. Marth C, Prabhu V, Kelkar S, Zhang J, Ogando O. Real-world outcomes and healthcare resource utilization in recurrent or advanced endometrial cancer patients rechallenged with platinum chemotherapy in Europe (062). *Gynecol Oncol*. 2023;176 S2-S53.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platinbasierter Therapie) BAnz AT. 2022; 27.01.2022 B1.

13. 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 mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt). BAnz AT. 2023; 03.03.2023 B3.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41 Z.30ff + S.42 Z.3ff	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Anzahl der Patient:innen:</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass bezüglich der vom pU ermittelten Patientenzahlen Unsicherheiten bestehen. Begründet wird dies unter anderem damit, dass für die Ausgangsbasis die Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen wurden, die jedoch auf den Diagnosecodes C54.- und C55 basieren und demnach nicht nur die Daten des Endometriumkarzinoms abdecken.</p> <p>MSD stimmt zu, dass es sich durch dieses Vorgehen im ersten Schritt um eine Überschätzung der Patientenzahlen handelt, da Fallzahlen für C55 (C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) eingeschlossen sind. In einem nächsten Schritt sollte aus Sicht von MSD daher der Anteil der Endometriumkarzinom Patient:innen bestimmt werden um die Ausgangsbasis auf C54.- (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri) einzuschränken.</p>	Die Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	19. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/Imfinzi® <i>Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie</i> Verfahrensnummer: 2024-09-01-D-1091
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">• <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.• <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).• <u>Endometriumkarzinom (EC):</u> LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem	<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 Nutzenbewertung 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">• IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)• IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR). <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)
II.6 ff.	<p><u>Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Im Teil II seines Berichts Nr. 1891 (IQWiG 2024) stellt das IQWiG die vom Hersteller vorgenommene Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für Durvalumab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Basierend auf den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 378 bis 1.083 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu aus, dass die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, die der Hersteller heranzieht, aus methodischen Gründen insgesamt mit Unsicherheit verbunden ist. Das Institut bezieht zudem Daten aus einem im Jahr 2024 stattgefundenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab in seine Bewertung mit ein, in welchem die ausgewiesene Spanne der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation 593 bis 1.522 betrug. Das Anwendungsgebiet von Dostarlimab nennt zwar zusätzlich zu dMMR auch eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die angegebene Spanne bezog sich hingegen lediglich auf Patientinnen mit dMMR. In dieser Hinsicht erachtet Eisai den Vergleich als sachgerecht.</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

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>Das IQWiG führt weiter aus, dass beide Spannen mit Unsicherheit behaftet sind und nicht beurteilt werden kann, welche der beiden Spannen eine bessere Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation darstellt. Daher bildet das IQWiG basierend auf den Spannen beider Verfahren eine Gesamtspanne von 378 bis 1.522, die nach Meinung des IQWiG die „zurzeit beste Schätzung der Patientenzahl“ ergibt.</p> <p>Zu den einzelnen Berechnungsschritten des Herstellers äußert sich das IQWiG nur dahingehend, dass Unsicherheit besteht, führt jedoch nicht weiter aus, welche Vorgehensweise zu empfehlen und welche Datengrundlage dabei heranzuziehen wäre.</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/92-975-7941/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1091.pdf, abgerufen am: 10.12.2024.

**5.4 Stellungnahme Verband
forschender Arzneimittelhersteller
e.V.**

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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab ist zugelassen für Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller leitet hingegen für Patient:innen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die trotz Vorbehandlung eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-</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>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>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

5.5 Stellungnahme DGGG DGHO
NOGGO

Datum	23. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab 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>1. Zusammenfassung</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 mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>-</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Durvalumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="3">pU</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="2">-</td> <td rowspan="2">Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel</td> <td>nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie geeignet</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td rowspan="2">nicht belegt</td> <td rowspan="2">-</td> </tr> <tr> <td>nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>-</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>					Subgruppe	ZVT	pU			IQWiG		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe	ZVT	pU					IQWiG																					
		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
-	Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																						
		nicht vorbehandelt oder 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)
<ul style="list-style-type: none">• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem neuen Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist DUO-E, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von<ul style="list-style-type: none">A. Carboplatin / Paclitaxel + PlaceboB. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab ErhaltungC. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab + Olaparib Erhaltung.Der Vergleich von Arm A und B ist Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung, begrenzt auf Patientinnen mit dMMR.• Die Kombination Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Durvalumab nicht gesteigert, auch nicht die Therapieabbruchrate. Umfangreiche Auswertungen zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede.• Die vom pU vorgeschlagene Subgruppenbildung mit einer zweiten Teilpopulation ist inhaltlich nachvollziehbar, aber methodisch nicht sinnvoll.• Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich der Daten von DUO-E mit Daten von RUBY, der Zulassungsstudie zu Dostarlimab.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).	

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)
Die Kombination Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms und Nachweis einer DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) liegen nicht vor.	
2. Einleitung 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.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Langjähriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms war die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m ²) (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. 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	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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>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"> - Dostarlimab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [6] - Durvalumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [7] - Pembrolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, unabhängig vom MMR-Status [8] - Atezolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, bei dMMR/MSI-H [9]. <p>Durvalumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Daten zur Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und MSI-H/dMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PFÜ² (HR³)</th> <th>ÜL⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUO-E [7]</td> <td>primär fortgeschritten oder rezidiviert, Erstlinientherapie, dMMR/MSI-H</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Placebo</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab</td> <td>95</td> <td>7,0 vs n.e.^{5, 6} 0,43⁷ p = 0,010</td> <td>23,7 vs n.e. 0,38 p = 0,0263</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)	DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiviert, Erstlinientherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab	95	7,0 vs n.e. ^{5, 6} 0,43 ⁷ p = 0,010	23,7 vs n.e. 0,38 p = 0,0263					
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)														
DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiviert, Erstlinientherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab	95	7,0 vs n.e. ^{5, 6} 0,43 ⁷ p = 0,010	23,7 vs n.e. 0,38 p = 0,0263														
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</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)
Durvalumab wurde im Juni 2024 von der FDA und im August 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT, nicht 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-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> - <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie:</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
	<p>4. 2. Studien</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 dMMR/MSI-H.</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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie führte zur signifikanten Verlängerung der</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie DUO-E sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtüberlebenszeit. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Durvalumab-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.	von Dostarlimab als Monotherapie) durch die Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben oder zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt von DUO-E. Auch hier führte die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie zur signifikanten Verbesserung.</p>	<p>Siehe Ausführungen unter 4. 3. 1. Mortalität</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</p> <p>Die Remissionsrate war kein Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</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>Siehe Ausführungen unter 4. 3. 1. Mortalität</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</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-Arm bei 54,9%. Publierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]</i></p>	<p>Siehe Ausführungen unter 4. 3. 1. Mortalität</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 ^a	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	184 (95.8)
Anemia ^b	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 ^c	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 ^d	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 ^e	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 ^f	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	79 (41.1)
Neutropenia ^c	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	12 (6.3)
Anemia ^b	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	36 (18.8)
Leukopenia ^e	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
Thrombocytopenia ^d	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 ^g	0	0	0	0	0
New primary malignancies ^h	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Pneumonitis ⁱ	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	8 (4.2)
Immune-mediated AEs ^j	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)

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der gesamten Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Durvalumab-Arm bei 20,9%, im Placebo-Arm bei 18,6%.	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens beruht auf fehlenden Daten zum Vergleich des Durvalumab-Arms mit der festgelegten ZVT.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Durvalumab wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab 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: 3</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</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. Standardverändernd war die Studie RUBY zur Kombination von Dostarlimab mit Carboplatin / Paclitaxel.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p>	<p>Siehe Ausführungen unter 4. 3. 1. Mortalität</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Patientinnenpopulation: dMMR/MSI-H versus pMMR/MSS</u></p> <p>Die Auswertung von DUO-E zeigte einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Durvalumab-Arms sowohl in der Gesamtpopulation (HR 0,71; p=0,003), in der dMMR-Population (HR 0,42; KI 0,22-0,80) als auch in der pMMR-Population (HR 0,77; KI 0,60-0,97). In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der dMMR-Population signifikant. Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. Unklar ist auch, 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 Parameter wurde nicht in die Zulassungsbedingungen aufgenommen. Die Expression von PD-L1 korreliert auch mit dem MMR-Status.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Durvalumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Durvalumab nicht gesteigert.</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 dMMR.</p> <p>Mit Durvalumab wurde der zweite CPI in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms bei dMMR-Patientinnen zugelassen. Mangels eines direkten Vergleichs wird die Wirksamkeit der CPI als gleichwertig angesehen.</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. [032-0340LI_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

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 Lenk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Engelbrecht

Frau Dahlems

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

Frau Martensson

Frau Dr. Riplinger

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

Frau Deichmann

Herr 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 Tumorbilogie. 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 verwenden 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">• Dostarlimab: Beschluss vom 20.06.2024
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"> - IMFINZI als Monotherapie bei Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-defizient (dMMR) - IMFINZI in Kombination mit Olaparib bei Endometriumkarzinom, das Mismatch-Reparatur-profizient ist (pMMR).
Zytostatika	
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"> - zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom <p>Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.</p>
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	<p>Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01	<p>Megestat ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

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
EK	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	

6.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence 4	Liegen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien, alle Histologien) bulky nodes vor, so ist die Sentinel-Node-Biopsie nicht mehr aussagekräftig.	
	[525]	
	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

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	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 0	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[583] , [584] , [585]	
	Starker Konsens	
6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[585]	
	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. Gelingt eine solche OP, erfolgte eine Nachbestrahlung. Gelingt 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	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 3, 5	[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
EK	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/m² 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 pelvinen (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 pelvinen 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 pelvinen 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
EK	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
EK	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 NCCDB 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, 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.

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 A	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[643]	
	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	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B/O	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 ²).	
Level of Evidence 2	[621] , [646]	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	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	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	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 2	[621] , [610] , [611] , [612]	
	Starker Konsens	
8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 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 1	[621] , [522] , [645]	
	Starker Konsens	

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	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 2	[647] , [648] , [621]	
	Starker Konsens	
8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[621] , [647] , [648]	
	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/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² 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/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (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
EK	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 Tumorresektion, erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	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	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	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
EK	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
EK	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
EK	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
EK	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 0	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 3	[689] , [690] , [691] , [33] , [692]	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence 3	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.	
	[690] , [693] , [691] , [33]	
	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 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[697], [220]	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	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 ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[697] , [648]	
	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/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; 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 0	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 ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[293]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 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 2	[700], [701]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiertem 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 kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[702] , [363] , [703] , [704] , [705]	
	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 Ansprechrage 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.
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.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Literaturrecherchen und Evidenztabellen, 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.

-
- [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