

Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that is the 11th segment from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-87

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1891

DOI: 10.60584/A24-87

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.08.2024

Interne Projektnummer

A24-87

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-87>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, dMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-87>.

Schlagwörter

Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Christiane Balg
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel), gefolgt von Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.19

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab	I.5
Tabelle 3: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab	I.10
Tabelle 5: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status
ESMO	European Society For Medical Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMR	Mismatch-Reparatur
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel), gefolgt von Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase mit Durvalumab bzw. Dostarlimab wird als Erhaltungstherapie bezeichnet.

Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, für die er jeweils eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie benennt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt:
 - Carboplatin + Paclitaxel
 - oder
 - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab
- Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
 - Dostarlimab
 - oder
 - Pembrolizumab
 - oder
 - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab

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.

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.

Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools, da seine Informationsbeschaffung auf der Zielpopulation entsprechend der Zulassung bzw. der Fragestellung des G-BA basiert und die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet. Die Auswirkung der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auf seinen Studienpool wird nachfolgend beschrieben.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellung bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU eingeschlossene Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Beschreibung der Studie DUO-E

Die Studie DUO-E ist eine noch laufende 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von

- 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).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status. 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. Der MMR-Status des Endometriumkarzinoms musste vor Randomisierung mittels Ventana MMR Immunhistochemie Panel bestimmt werden. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt.

Insgesamt wurden 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Verhältnis 1:1:1 zufällig einem der 3 Behandlungsarme zugeteilt (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 Behandlung mit Durvalumab und Olaparib erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel entsprach den Empfehlungen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sowie der Leitlinie der European Society For Medical Oncology (ESMO).

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin + 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 + Placebo (Arm B), Durvalumab + Olaparib (Arm C) oder Placebo (Arm A). Für seine Bewertung zieht der pU Patientinnen mit dMMR-Status aus Arm A und Arm B heran.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.1), bis zur klinischen Verschlechterung nach Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, festgelegt. In der Studie DUO-E wurde in keinem der Studienarme das entsprechende Therapieregime untersucht. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt. Somit ist die Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab.

Tabelle 3: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase mit Durvalumab bzw. Dostarlimab wird als Erhaltungstherapie bezeichnet.

Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, für die er jeweils eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie benennt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt:
 - Carboplatin + Paclitaxel
 - oder
 - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab

- Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
 - Dostarlimab
 - oder
 - Pembrolizumab
 - oder
 - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab

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 [2]. 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.

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.

Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools, da seine Informationsbeschaffung auf der Zielpopulation entsprechend der Zulassung bzw. der Fragestellung des G-BA basiert und die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet. Die Auswirkung der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auf seinen Studienpool wird in Kapitel I 3 beschrieben.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellung bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 02.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 02.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 02.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 03.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde – basierend auf der Fragestellung und zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA – keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT DUO-E [3] und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens für seine Teilpopulation 1 (siehe Kapitel I 2) heran. Für seine Teilpopulation 2 identifiziert der pU keine Studie und legt in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor.

Die vom pU eingeschlossene Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Beschreibung der Studie DUO-E

Die Studie DUO-E ist eine noch laufende 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von

- 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).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status. 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. Der MMR-Status des Endometriumkarzinoms musste vor Randomisierung mittels Ventana MMR Immunhistochemie Panel bestimmt werden. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt.

Insgesamt wurden 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Verhältnis 1:1:1 zufällig einem der 3 Behandlungsarme zugeteilt (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 Behandlung mit Durvalumab und Olaparib erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation [4,5].

In allen 3 Studienarmen wurde als Chemotherapie jeweils Carboplatin + Paclitaxel verabreicht. In der Fachinformation von Durvalumab liegen keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin + Paclitaxel vor. Die in der Studie DUO-E eingesetzten Dosierungen bzw. Dosisreduktionen für Paclitaxel und Carboplatin entsprechen den Leitlinienempfehlungen [6,7]. In der Studie DUO-E wurde die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel gemäß Fachinformation [5] auf maximal 6 Behandlungszyklen eingeschränkt. Die Anzahl der Zyklen konnte aufgrund von Toxizität auf 4 Zyklen reduziert werden. Allerdings werden mindestens 4 Zyklen der Chemotherapie benötigt, um darauffolgend in die Erhaltungsphase überzugehen. Insgesamt sind das Therapieregime und die Dosierung nachvollziehbar.

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin + 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 + Placebo (Arm B), Durvalumab + Olaparib (Arm C) oder

Placebo (Arm A). Für seine Bewertung zieht der pU Patientinnen mit dMMR-Status aus Arm A und Arm B heran.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.1), bis zur klinischen Verschlechterung nach Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, festgelegt. In der Studie DUO-E wurde in keinem der Studienarme das entsprechende Therapieregime untersucht. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt. Somit ist die Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die trotz Vorbehandlung eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt (Teilpopulation 1), einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-214, Durvalumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms [unveröffentlicht]. 2023.
3. 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 2024; 42(3): 283-299. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132>.
4. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 23.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(9): 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 032-034OL [online]. 2024 [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI-4736) AND (endometrial)[Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab* OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI4736) AND endometrial*

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain all of these terms)

Suchstrategie
durvalumab, endometrial
MEDI-4736, endometrial
MEDI4736, endometrial

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Behandlung von Patienten mit Endometriumkarzinom soll auf der Bewertung des Mismatch-Reparatur(MMR)-Tumorstatus basieren, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Die empfohlene IMFINZI-Dosis beim Endometriumkarzinom beträgt 1120 mg in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen (21 Tage) für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie (dMMR-Patienten) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Endometriumkarzinom-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen während der Erhaltungsphase eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen.

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Endometriumkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung).

Gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) handelt es sich um erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit 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.

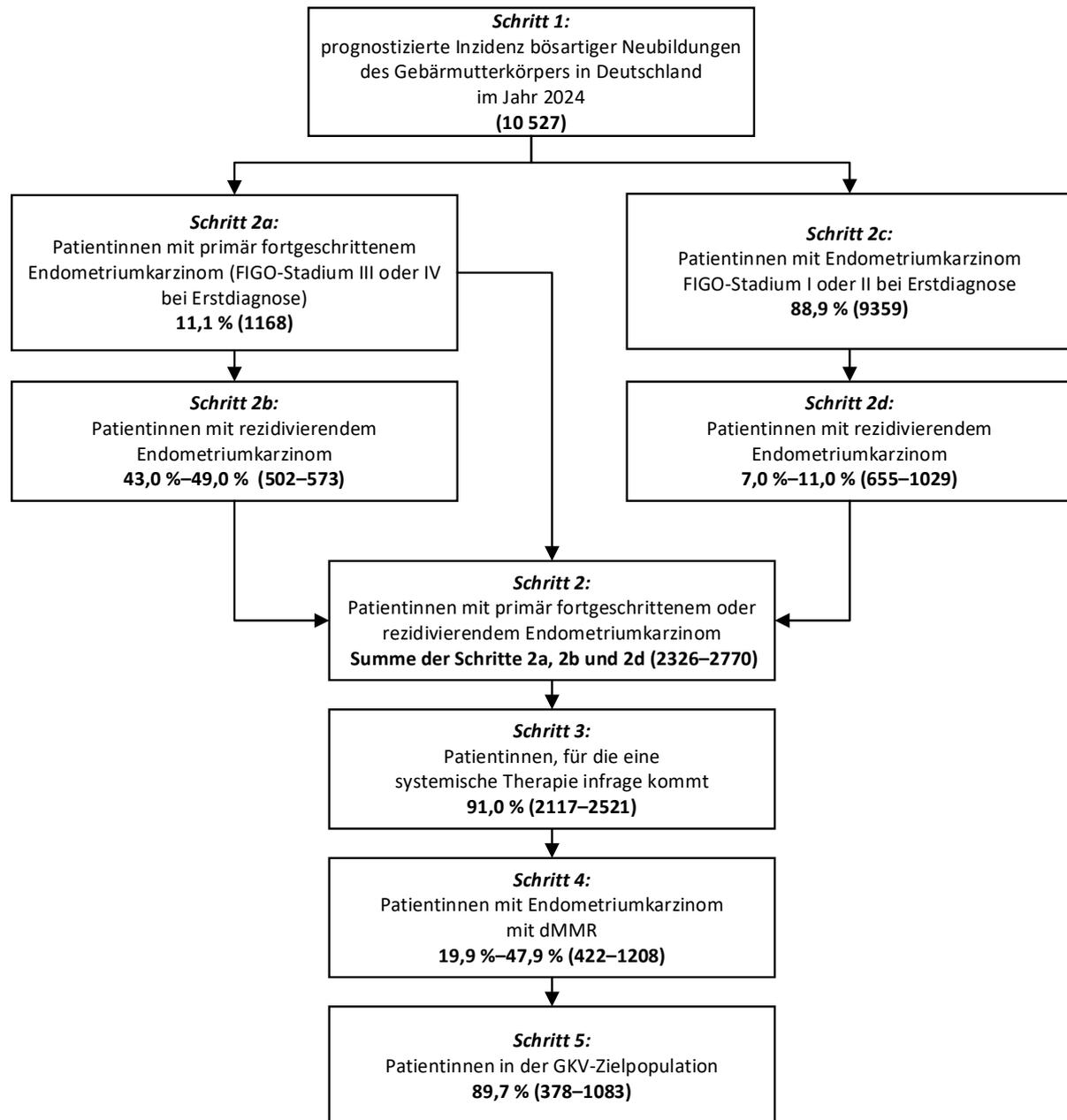
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Trotz der Entwicklung und Zulassung von zielgerichteten Therapien besteht laut pU für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom weiterhin ein hoher Bedarf an Therapieoptionen, die das weitere Fortschreiten der Krankheit möglichst unter Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und mit einem gut handhabbaren und bekannten Nebenwirkungsprofil verhindern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2024

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut [2] die Fallzahlen der Inzidenz von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland für die Jahre 2009 bis 2019. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.-

und C55 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Anhand einer linearen Regression gibt der pU die jährlichen Fallzahlen zur Inzidenz bis in das Jahr 2024 an. Somit prognostiziert er für das Jahr 2024 eine Anzahl von 10 527 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Der pU operationalisiert

- das primär fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Karzinom im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bei Erstdiagnose (siehe Schritt 2a) und
- das rezidivierende Endometriumkarzinom als Karzinom, das
 - in den FIGO-Stadien III oder IV neu diagnostiziert wird (siehe Schritt 2a) und im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelt (siehe Schritt 2b) sowie
 - in den FIGO-Stadien I oder II neu diagnostiziert wird (siehe Schritt 2c) und im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelt (siehe Schritt 2d)

Schritt 2a: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose

Für die Verteilung der FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms bei Diagnose zieht der pU Publikationen mehrerer Landeskrebsregister heran (für Brandenburg und Berlin: „Jahresbericht 2019“ [3]; für Mecklenburg-Vorpommern: „Jahresbericht 2020“ [4]; für Hessen: „Krebs in Hessen 2020“ [5]; für Niedersachsen: „Jahresbericht 2020“ [6]). Dort sind Daten für die Diagnosecodes C54.- und C55 angegeben. Der pU gibt für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV einen Anteilswert in Höhe von 11,1 % an.

Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 1168 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose und Rezidiv im Krankheitsverlauf

Für Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium aufzeigt (FIGO-Stadium III oder IV) und im Krankheitsverlauf rezidiviert, weist der pU eine Anteilsspanne von 43,0 % bis 49,0 % aus. Dabei verweist er auf 3 Publikationen:

Für die untere Grenze zieht der pU die Analyse von Huijgens et al. [7] heran. Darin wurden 209 Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom und einer Operation mit kurativer

Absicht eingeschlossen. Diese wurden zwischen den Jahren 2002 und 2010 in 1 Krankenhaus in den Niederlanden behandelt und im Median 40 Monate nachbeobachtet. Der pU ermittelt anhand der ausgewiesenen Rezidivraten für die Stadien III und IV einen Mittelwert in Höhe von 43,0 %, gewichtet anhand der Fallzahlen in den FIGO-Stadien III und IV bei Diagnose.

Für die obere Grenze zieht der pU 2 Publikationen heran: Bei der Quelle von Imboden et al. [8] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der 594 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus 1 Klinikum in Schweden und 1 Klinikum in der Schweiz in den Jahren 2004 bis 2015 in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Publikation von Siegenthaler et al. [9] aus dem Jahr 2022 bezieht sich grundlegend auf dasselbe Patientenkollektiv, betrachtet jedoch ausschließlich diejenigen Patientinnen, deren Tumor rezidiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Die Fallzahlen zur Erstdiagnose und zum Rezidiv sind den beiden Publikationen jeweils getrennt für die Stadien zu entnehmen. Der pU ermittelt anhand dessen einen Mittelwert von 49,0 % für Patientinnen mit einem Rezidiv, die zuvor im FIGO-Stadium III oder IV erstdiagnostiziert wurden. Der Mittelwert ist gewichtet anhand der Anzahl der Patientinnen mit einem Tumor im Stadium III bzw. IV bei Diagnose.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (43,0 % und 49,0 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 2a. Daraus ergeben sich 502 bis 573 Patientinnen mit einem rezidivierenden Endometriumkarzinom, die bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV waren.

Schritt 2c: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Der pU verweist bei der Ermittlung des Anteilswertes für Tumoren mit FIGO-Stadium I oder II auf die Publikationen der Landeskrebsregister aus Schritt 2a [3-6] und gibt einen Anteilswert in Höhe von 88,9 % für diese Stadien an. Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 9359 Patientinnen, deren Tumoren sich in den Stadien I oder II bei Erstdiagnose befinden.

Schritt 2d: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose und Rezidiv im Krankheitsverlauf

Der pU verweist auf die Publikationen in Schritt 2b [7-9] und ermittelt mithilfe der entsprechenden Daten für Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein frühes Stadium (I oder II) aufzeigt, auf dieselbe Weise wie in Schritt 2b Anteilswerte für Patientinnen mit einem Rezidiv im Krankheitsverlauf (7,0 % bis 11,0 %).

Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 2c ergibt sich eine Anzahl von 655 bis 1029 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I oder II bei Erstdiagnose und anschließendem Rezidiv.

Anschließend summiert der pU die Ergebnisse aus den Schritten 2a, 2b und 2d (2326 bis 2770 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom).

Schritt 3: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU setzt für Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Anteilwert in Höhe von 91,0 % an. Diesen entnimmt er der Publikation von Parker et al. [10] aus dem Jahr 2020 mit Ergebnissen zu einer US-amerikanischen Umfrage bei Onkologinnen und Onkologen u. a. zur Behandlung des endometrioiden Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Auswertung basiert auf Daten von 187 Rückläufen (12 %) der insgesamt 1531 befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology. Den Angaben entnimmt der pU, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 91 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 2117 bis 2521 Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR

Der pU zitiert 4 Quellen [11-14], denen er Anteilswerte für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR zwischen 19,9 % und 47,9 % entnimmt.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation zur Zulassungsstudie von Durvalumab (Westin et al. 2023 [12]) heran und ermittelt einen Anteilswert in Höhe von 19,9 %, indem er Patientinnen aus allen 3 Studienarmen einbezieht.

Für die obere Grenze legt der pU die Publikation von Fountzilias et al. [14] zugrunde. Im Zeitraum von 1990 bis 2012 wurden 167 Patientinnen mit nicht metastasiertem Endometriumkarzinom (Stadium I bis III) eingeschlossen, die sich einer Behandlung in Abteilungen der Hellenic Cooperative Oncology Group unterzogen. Ein Anteil von 47,9% der Tumore wies ein dMMR auf.

Bei Übertragung dieser Anteilsspannen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergeben sich 422 bis 1208 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR.

Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,7 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 378 bis 1083 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind jedoch aus methodischen Gründen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2024

Es handelt sich bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms, sondern übergreifend um Daten der Kategorien C54.- und C55 gemäß ICD-10 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet).

Zu Schritt 2a bzw. Schritt 2c: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bzw. I oder II bei Erstdiagnose

Der vom pU angegebene Anteilswert für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV (Schritt 2a) lässt sich rechnerisch nicht exakt anhand der mitgelieferten Publikationen nachvollziehen. Dennoch lässt sich anhand des von ihm angegebenen Anteilswertes (11,1 %) schlussfolgern, dass der pU Daten von Patientinnen ohne eine Angabe zum Stadium in die Grundgesamtheit einbezogen hat. Dies führt zu einer potenziellen Unterschätzung des Anteilswertes für das FIGO-Stadium III oder IV, da die Patientinnen ohne Stadienangabe vollständig der Gruppe der Patientinnen ohne FIGO-Stadium III und ohne FIGO-Stadium IV zugeordnet wurden. Es wäre angemessener, die Unsicherheit über die Bildung einer Spanne von Anteilswerten zu berücksichtigen.

In Schritt 2c ist der Anteilswert zu den FIGO-Stadien I oder II bei Erstdiagnose (88,9 %) offenbar über einen Umkehrschluss des Anteilswertes zu den FIGO-Stadien III oder IV bei Erstdiagnose aus Schritt 2 a ermittelt worden (Differenz aus 100 % und den oben genannten 11,1 %). Somit ist der Anteilswert von 88,9 % ebenfalls durch die oben genannten methodischen Probleme beeinflusst und führt demzufolge zu einer Überschätzung des Anteilswertes für das FIGO-Stadium I oder II.

Zu Schritt 2b und 2d: Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom

Die vom pU ermittelten Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen aus einer – für epidemiologische Berechnungen – geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen (209 Patientinnen mit Endometriumkarzinom [7]) und zum anderen aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen aus lediglich 3 Krankenhäusern [7-9].

Zu Schritt 3: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (91 %), basierend auf der Publikation von Parker et al. [10], ist mit Unsicherheit behaftet, da die Repräsentativität der Daten u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote (12 %) unklar ist. Zudem bezog sich die Umfrage ausschließlich auf Behandlungen bei Patientinnen mit Tumoren im Stadium IIIA bis IVB. Der Anteilswert ist nicht vollständig auf die Patientengruppe aus Schritt 2 übertragbar, da sie auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im früheren Stadium und anschließendem Rezidiv mit einer lokalen Behandlung umfasst.

Wie der pU ebenfalls erläutert, wurde mit der herangezogenen Umfrage [10] lediglich das bevorzugte Behandlungsschema der Ärztinnen und Ärzte erhoben. Es ist fraglich, ob der dadurch ermittelte Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegen Patientenzahlen aus einem Verfahren zu Dostarlimab vor, in dem das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [17] zusätzlich zu dMMR auch eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nennt. Dabei basierte die damalige Spanne für den Anteilswert der Patientinnen mit dMMR / MSI-H ausschließlich auf Patientinnen mit dMMR, sodass die in der Dossierbewertung zu Dostarlimab im Jahr 2024 ausgewiesene Anzahl von 593 bis 1522 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [18] mit der aus dem vorliegenden Verfahren vergleichbar ist. Es wurde damals auf die Unsicherheit zu dieser Anzahl hingewiesen. Die in der aktuellen Herleitung ermittelte Anzahl (378 bis 1083 Patientinnen) ist ebenfalls mit Unsicherheit verbunden. Auf Basis der vorliegenden Daten kann nicht beurteilt werden, welche der beiden Spannen eine bessere Schätzung darstellt, sodass eine Gesamtspanne von 378 bis 1522 Patientinnen die zurzeit beste Schätzung der Patientenzahl darstellt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Auf Basis der Daten der ZfKD-Datenbank zur Inzidenz der ICD-Codes C54.- und C55 und einer Prognose mittels einer linearen Regression (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) geht der pU von einem geringfügig abnehmenden Trend für die Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bis zum Jahr 2029 aus (Fallzahlen der Inzidenz von 10 527 im Jahr 2024 auf 10 257 im Jahr 2029).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b (Erstlinienbehandlung)	378–1083	Die Angabe ist mit Unsicherheiten verbunden unter anderem durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zugrundelegung einer Inzidenz, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst ▪ keine adäquate Ermittlung der Verteilung der FIGO-Stadien ▪ unklare Repräsentativität der Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen ▪ Gleichsetzung eines Anteilswerts an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt
<p>a. Angabe des pU b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase mit Durvalumab bzw. Dostarlimab wird als Erhaltungstherapie bezeichnet.

Die zu bewertende Therapie besteht aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Zusätzlich gibt der pU Kosten für eine alleinige Therapie mit Carboplatin + Paclitaxel bzw. Dostarlimab bzw. Pembrolizumab an. Diese werden nicht bewertet, da diese Therapien nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Für die Bewertung der Kosten der zu bewertenden Therapie wurden neben der Fachinformation von Durvalumab [1] eine Publikation zur Zulassungsstudie DUO-E [12] herangezogen.

Der pU stellt für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten dar, welche ausschließlich für das 1. Behandlungsjahr gelten. Je Folgejahr entstehen abweichende Kosten für Durvalumab als Monotherapie im Rahmen der zu bewertenden Therapie bzw. für Dostarlimab als Monotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU entsprechen den Angaben der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demzufolge wird die Therapie von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen angewendet [1]. In der Erhaltungstherapie erfolgt eine Gabe von Durvalumab alle 4 Wochen als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität [1]. Der pU legt für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel 4 bis 6 Behandlungen zugrunde. Für die Erhaltungstherapie setzt er für Durvalumab 8,5 bis 10 Behandlungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU für Dostarlimab decken sich mit den Angaben der Fachinformation [17]. Die Angaben des pU für Carboplatin und Paclitaxel entsprechen den Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Dostarlimab [17] zu der entsprechenden Zulassungsstudie. In der Kombinationsphase geht der pU sowohl für Dostarlimab als auch für Carboplatin + Paclitaxel von 1 Behandlung alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen aus. Im Anschluss an die ersten 6 Zyklen legt der pU 1 Gabe von Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen zugrunde und ermittelt für die Monotherapie insgesamt 5,2 Behandlungen. Auf Basis von 365 Tagen und unter Abzug der 6 Zyklen der Kombinationsphase ergeben sich jedoch 5,7 Behandlungen für die Monotherapie mit Dostarlimab. Die Verabreichung von Dostarlimab wird laut Fachinformation [17] bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt.

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Durvalumab entsprechen den Angaben der Fachinformation [1]. Demnach wird Durvalumab in den ersten 4 bis 6 Zyklen (in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel) in einer Dosierung von 1120 mg pro Behandlungstag gegeben. Anschließend wird Durvalumab als Monotherapie in einer Dosierung von 1500 mg verabreicht.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Carboplatin und Paclitaxel basieren auf den Dosierungen dieser Wirkstoffe in der Zulassungsstudie DUO-E [12]. Carboplatin wurde mit einer Dosierung von Area under the Curve (AUC) 5 oder 6 mg/ml*min pro Gabe und Paclitaxel mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe verabreicht [12].

Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der AUC zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren [19] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen [20] eine GFR von 102,5 ml/min. Anhand dieser berechnet der pU für Carboplatin eine Dosis von 637,5 mg (bei AUC 5 mg/ml*min) bzw. von 765 mg (bei AUC 6 mg/ml*min) pro Behandlungstag. Die Dosierung von Paclitaxel richtet sich nach der KOF. Dazu legt der pU die DuBois-Formel zugrunde sowie entsprechende Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [21].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU für die Wirkstoffe Dostarlimab und Paclitaxel decken sich je Gabe mit den Angaben der Fachinformation (u. a. Abschnitt 5.1) von Dostarlimab [17]. Für die Dosierung

von Paclitaxel zieht der pU die im vorherigen Absatz genannten Körpermaße heran. Für Carboplatin berechnet der pU eine Dosierung von AUC 5 oder 6 mg/ml*min pro Gabe. Er ermittelt die jeweilige Dosis anhand der Calvert-Formel (637,5 mg bei AUC 5 mg/ml*min bzw. 765 mg bei AUC 6 mg/ml*min, siehe vorherigen Absatz). Jedoch ist nur die Untergrenze anzusetzen, da laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) von Dostarlimab [17] Patientinnen in der Zulassungsstudie eine Dosierung von AUC 5 mg/ml*min Carboplatin erhielten.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Dostarlimab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.08.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten im Rahmen der Prämedikation. Dies ist nachvollziehbar.

Für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 3. Quartal 2024) an [22]. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung der Gesamtdauer pro Tag für die Behandlung mit Kombinationstherapien auch abweichende Kosten anfallen können.

Für Durvalumab, Carboplatin und Dostarlimab fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie die Kontrolle verschiedener Blutparameter an [1,17,23], die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Da er für Dostarlimab (Monotherapie) eine zu geringe Zyklusanzahl zugrunde gelegt hat (siehe Abschnitt II 2.1), sind die Kosten auf Basis von 100 € je Zubereitung unterschätzt. Zudem können die Kosten je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags abweichen [24,25].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie der nachfolgenden Erhaltungstherapie mit Durvalumab (Monotherapie) Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 87 111,40 € bis 90 494,85 € im 1. Behandlungsjahr. Sie beinhalten

Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten sind maßgeblich durch eine zu geringe Zyklusanzahl für Dostarlimab (Monotherapie) für das 1. Behandlungsjahr unterschätzt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel (Initialtherapie)	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	23 208,36 ^b – 35 278,47 ^c	159,44 ^b –254,32 ^c	1200,00 ^b –1800,00 ^c	87 111,40– 90 494,85 ^d	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Ab dem 2. Behandlungsjahr fallen keine Kosten mehr für die Initialtherapie an, sondern ausschließlich abweichende Kosten für die Erhaltungstherapie.
gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung)	52 144,70 ^e – 61 346,70 ^f	167,37 ^e –196,90 ^f	850,00 ^e –1000,00 ^f		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	23 990,34 ^g – 24 456,27 ^h	254,32	1800,00	55 609,47– 56 075,40	Die Jahrestherapiekosten sind maßgeblich durch eine zu geringe Zyklusanzahl für Dostarlimab (Monotherapie) für das 1. Behandlungsjahr unterschätzt. Im 2. und 3. Behandlungsjahr fallen keine Kosten mehr für die Kombinationstherapie an, sondern ausschließlich abweichende Kosten für Dostarlimab als Monotherapie. Nach dem 3. Behandlungsjahr fallen keine weiteren Kosten an.
gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung)	29 003,21	41,60	520,00		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr; teilweise eigene Berechnung unter Summierung der Angaben des pU b. auf Basis einer Behandlungsdauer von 4 Zyklen der Kombinationschemotherapie (Dosierung Carboplatin: AUC 5 mg/ml*min) c. auf Basis einer Behandlungsdauer von 6 Zyklen der Kombinationschemotherapie (Dosierung Carboplatin: AUC 6 mg/ml*min) d. Dargestellt sind die geringstmöglichen und höchstmöglichen Jahrestherapiekosten anhand der Summierung der Arzneimittelkosten, der zugehörigen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und der zugehörigen Kosten gemäß Hilfstaxe. e. auf Basis einer Behandlungsdauer von 8,5 Zyklen für Durvalumab f. auf Basis einer Behandlungsdauer von 10 Zyklen für Durvalumab g. auf Basis einer Dosierung von AUC 5 mg/ml*min für Carboplatin und unter Berücksichtigung von Angaben in Modul 5 h. auf Basis einer Dosierung von AUC 6 mg/ml*min für Carboplatin und unter Berücksichtigung von Angaben in Modul 5</p> <p>AUC: Area under the Curve; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich ist. Er diskutiert Kontraindikationen von Durvalumab, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben könnten.

Insgesamt geht der pU davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen ambulant versorgt werden kann.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz Fallzahlen und rohe Raten [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019. 2020.
4. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021.
5. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
6. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020.
7. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5(3): 179-186.
8. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2): 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>.
9. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.
10. Parker JE, Miller DS, Lee J et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer; An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 34: 100620. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100620>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Langversion 3.0; AWMF Registernummer: 032-034OL. 2024.

12. 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 2023.
<https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132>.
13. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer; the KEM experience. Arch Gynecol Obstet 2021; 304(4): 975-984.
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>.
14. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. ESMO Open 2019; 4(2): e000474. <https://doi.org/10.1136/esmooopen-2018-000474>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 07. Mai 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12.2023; Stand: 14.06.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 03.07.2024]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
17. GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023]. 2023.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-143>.
19. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
20. DocCheck Medical Services. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
21. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021 [Stand: 27. März 2023] [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.

22. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.

23. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.

24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.