



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):

Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär
fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom
mit pMMR, Kombination mit Durvalumab,
Erhaltungstherapie)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	41
B.	Bewertungsverfahren	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung	42
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
2.2	Nutzenbewertung	42
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	50
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	64
5.3	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	68
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	75
5.5	Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO.....	80
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	132

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 Olaparib (Lynparza) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. August 2024 hat Olaparib 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 Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“

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 Olaparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olaparib 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 Olaparib (Lynparza) gemäß Fachinformation

Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

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

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

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

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

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

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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-Leitlinie² liegt für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den pMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom pMMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß den Empfehlungen dieser Behandlungssituation kann eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In

² 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.

der S3- Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olaparib wie folgt bewertet:

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

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

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Die Studie DUO-E umfasst 3 Studienarme:

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

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

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

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin + 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 die Bewertung werden die Patientinnen mit pMMR-Status aus Arm A und Arm C herangezogen.

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

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

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

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

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

Eignung der Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens

Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu Olaparib (A24-88) zu dem Schluss, dass die Studie DUO-E nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie geeignet sei. Dies wird damit begründet, dass die Studie DUO-E nicht nur die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab oder mit Placebo, sondern auch die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst und die Randomisierung in der Studie DUO-E vor dem Beginn der Initialtherapie erfolgte. Damit bilde die Studie laut IQWiG zwar die gesamte Therapiestrategie ab (Initialtherapie + Erhaltungstherapie), sie sei aber nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen für die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu treffen. Somit lägen keine Daten zur separaten Betrachtung der Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab vor.

Vom IQWiG wird zudem auf die vorliegende besondere Bewertungssituation hingewiesen, bei der die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab Teil einer durch das zugelassene Anwendungsgebiet definierten Therapiestrategie sei: Initialtherapie bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hinsichtlich der Bewertung der gesamten Therapiestrategie bestehend aus Initialtherapie und Erhaltungstherapie wird vom IQWiG darauf hingewiesen, dass diese Gegenstand der Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR; A24-86) sei.

Für die vorliegende Bewertung wird vom G-BA in Übereinstimmung mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie die gesamte Therapie laut zugelassenem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde gelegt, d.h. die Initialtherapie

bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hiermit wird der bereits erwähnten Besonderheit Rechnung getragen, dass die Initialtherapie durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib eindeutig definiert wird und eine hiervon abweichende Initialtherapie nicht von der Zulassung erfasst wäre. Hiervon ausgehend ist die Studie DUO-E in Übereinstimmung mit der vorgenannten Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab geeignet den Zusatznutzen für die in der Zulassung von Olaparib definierte gesamte Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Daher werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung die Dossierbewertung von Durvalumab (A24-86) und die dazugehörigen schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

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

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

Aufgrund der Effektmodifikation hält es der G-BA vorliegend für sachgerecht, in der Gesamtbewertung eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen in Abhängigkeit des Merkmals „Krankheitsstatus zu Baseline“ vorzunehmen. Dabei wird in der vorliegenden Bewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat bewertet. Dieses Vorgehen wird unter Berücksichtigung des Anteils der Subgruppen an der Gesamtpopulation der Studie, dem Ausmaß der Effektunterschiede zwischen den Subgruppen und der klinisch relevanten Abgrenzung zwischen neu diagnostizierter Erkrankung und rezidivierender Erkrankung für sinnvoll erachtet. In der Studie DUO-E war der Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) ein Stratifikationsfaktor.

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in

Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

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

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

Symptomatik

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

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

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

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

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

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt

sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)

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

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

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

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

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

Spezifische UE

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

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

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

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

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

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

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

Pneumonitis (schwere UEs)

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

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesamtbewertung

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

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

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

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

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

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

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

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

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

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

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

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

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

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

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

Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kein Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“

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

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

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

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

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Zu a)

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

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

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

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

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

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

Zu b)

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

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

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

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

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

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

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

Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine Inzidenz zugrunde gelegt, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst. Zudem wurde die Verteilung der FIGO-Stadien nicht adäquat ermittelt und es ist unklar, inwieweit die Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen, repräsentativ sind. Ebenso ist fraglich, ob der Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit einer Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt. Darüber hinaus ergibt sich eine Unsicherheit mit der Berechnung des Anteils der Patientinnen, die eine Erhaltungstherapie erhalten haben, da diese lediglich Patientinnen berücksichtigt, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

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 Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lymparza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib 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.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

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)³, des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)³, des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)⁴, und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl).⁵

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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

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

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁴ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁵ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 09.01.2025]

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 Olaparib in Kombination mit Durvalumab</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Paclitaxel ⁶				
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg –	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg

⁶ S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0 – September 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL

	oder AUC 6 = 764,3 mg	764,3 mg	– 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 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 Olaparib in Kombination mit Durvalumab</i>					
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 - 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 mg
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					
Carboplatin + Paclitaxel ⁶					
Carboplatin	AUC 6 = 764,3 mg	764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €
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					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 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 folgenden 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-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

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

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

„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“

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

Referenzen:

Fachinformation zu Olaparib (Lynparza); Lynparza 100 mg Filmtabletten; Lynparza 150 mg Filmtabletten; Stand: August 2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 21. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib 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 Olaparib 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. Oktober 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	23. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Januar 2025 4. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

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

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes
Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Durvalumab, 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 Olaparib gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Beschluss vom: 20. Februar 2025

In Kraft getreten am: 20. Februar 2025

BA nz AT 03.04.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. August 2024):

Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten:

- a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR: A24-86), sofern nicht anders indiziert.

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↓	Nachteile bei Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Geschmacksveränderung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor. Im Detail Nachteil bei den spezifischen UE.
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		

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

- Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo² (Arm A) **vs.**
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B) **vs.**
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C)

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib + Durvalumab ^a		Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)ⁿ					
	191	0,1 [0,1; 0,1] 190 (99,5)	190	0,1 [0,1; 0,1] 190 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	191	24,7 [24,7; n. b.] 69 (36,1)	190	n. e. 58 (30,5)	1,14 [0,80; 1,62] 0,470
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					

	191	3,4 [2,3; 6,2] 129 (67,5)	190	5,3 [3,1;12,2] 104 (54,7)	1,28 [0,99; 1,66] 0,063
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	191	n. e. 47 (24,6)	190	n. e. 37 (19,5)	1,19 [0,78; 1,85] 0,418
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ⁱ				
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	keine geeigneten Daten ⁱ				
Immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten ⁱ				
Immunvermittelte schwere UEs ^o	keine geeigneten Daten ⁱ				
MDS / AML (SUEs) ^o	191	n. e. 0 (0)	190	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (schwere UEs) ^{o,p}	191	n. e. 3 (1,6)	190	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,112
Anämie (PT, schwere UEs) ^o	191	n. e. 46 (24,1)	190	n. e. 24 (12,6)	1,96 [1,21; 3,26] 0,007

- ^a nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel
- ^b Der in der Erhaltungstherapie im Arm A durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie DUO-E entspricht hinreichend einer Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- ^c Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die vom pU vorgelegten Angaben zu den in die Ereigniszeitauswertungen eingehenden Patientinnen sind im Abgleich mit den MMRM-Auswertungen nicht plausibel. Es wurde die Anzahl von Patientinnen angegeben, die in die MMRM-Auswertungen zur Änderung gegenüber Studienbeginn zu mindestens einem Zeitpunkt eingehen. Nur diese Patientinnen können Daten zur Ereigniszeitauswertung beitragen.
- ^d HR und KI: Cox-Modell mit proportionalen Hazards; p-Wert: log-Rang-Test; Bei allen Auswertungen außer für die Operationalisierungen zu Nebenwirkungen erfolgten die Berechnungen stratifiziert, und zwar nach Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Region (Asien vs. Rest der Welt).
- ^e Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^f Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ^g Keine geeigneten Daten vorhanden, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.
- ^h Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“; die Skala wurde vom pU für die Analysen in Zahlenwerte von 1 [„keine Symptome“] bis 6 [„sehr schwer“] umgewandelt.).
- ⁱ keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 1.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.
- ^j Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ^k Zeit bis zur 1. Verschlechterung.
- ^l Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ^m Diese Skala wird abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
- ⁿ Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst.
- ^o operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- ^p betrachtet wird die Operationalisierung der in der Studie erhobenen UE von speziellem Interesse; Erläuterungen siehe Abschnitt 1.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

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

ca. 780-1 430 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaparib 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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Durvalumab	17 845,36 € – 26 768,04 €
Carboplatin	1 268,44 € – 2 370,00 €
Paclitaxel	3 573,72 € – 5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Olaparib und Durvalumab	
Olaparib	38 349,68 € – 45 088,96 €
Durvalumab	50 655,24 € – 59 594,40 €
Gesamt	123 503,54 € – 127 370,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	6 873,00 €
Paclitaxel	15 545,68 €
Gesamt	22 418,68 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 und Olaparib					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,5 – 10,0	850 € – 1 000 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin + Paclitaxel					
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

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

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

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

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

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

- Durvalumab (Imfinzi)

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

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Olaparib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

20. Februar 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

Patientengruppe

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

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Durvalumab (Imfinzi)

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

Seit 20. Februar 2025

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 03.04.2025 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib 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.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriur



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Durvalumab, Erhaltungstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **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-1095)

Modul 1

(PDF 457,08 kB)

Modul 2

(PDF 1,04 MB)

Modul 3

(PDF 1,36 MB)

Modul 4

(PDF 4,29 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 12,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 467,80 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1113/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriur Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza)

Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie nach einer Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Stand der Information: April 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 509,14 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 162,77 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 - Olaparib - 2024-09-01-D-1095*). 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 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.01.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

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

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
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)*	24.12.2024

*verfristet

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. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Buschmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Diemert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Lenk	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
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
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war – Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1095
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 Olaparib (Lynparza®) Stellung (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1095) [1].</p> <p><i>Lynparza® in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war [2].</i></p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Die globale, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie DUO-E zeigte für die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel (CTx) mit Durvalumab gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Carboplatin und Paclitaxel einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben. Details zu den Ergebnissen können der Stellungnahme des Kombinationspartners Durvalumab (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096; [3]) entnommen werden.</p> <p>Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Notwendigkeit der Bewertung der Kombination aus Durvalumab und Olaparib als zusammenhängendes Therapieregime	<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)
2. Definition der zVT bei Patient:innen, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.9 f. Z. 26 ff.	<p>1. Notwendigkeit der Bewertung der Kombination aus Durvalumab und Olaparib als zusammenhängendes Therapieregime</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Die Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass die Studie DUO-E nicht nur die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab oder Placebo, sondern auch die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel umfasst. Dies ergibt sich daraus, dass die Randomisierung in der Studie DUO-E vor dem Beginn der Initialtherapie erfolgte. Damit bildet die Studie DUO-E zwar die gesamte Therapiestrategie ab, ist aber nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu treffen.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Der pU legt somit keine Daten zur separaten Betrachtung der Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab vor. Es liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p>Eignung der Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu Olaparib (A24-88) zu dem Schluss, dass die Studie DUO-E nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie geeignet sei. Dies wird damit begründet, dass die Studie DUO-E nicht nur die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab oder mit Placebo, sondern auch die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst und die Randomisierung in der Studie DUO-E vor dem Beginn der Initialtherapie erfolgte. Damit bilde die Studie laut IQWiG zwar die gesamte Therapiestrategie ab (Initialtherapie + Erhaltungstherapie), sie sei aber nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen für die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu treffen. Somit lägen keine Daten zur separaten Betrachtung der Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab vor.</p> <p>Vom IQWiG wird zudem auf die vorliegende besondere Bewertungssituation hingewiesen, bei der die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab Teil einer durch das zugelassene Anwendungsgebiet definierten Therapiestrategie sei:</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><i>Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie für die oben genannte Zielpopulation vor“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca sieht die vorgelegten Daten der Studie DUO-E als bewertungsrelevant und geeignet an, um den Zusatznutzen von Olaparib zu quantifizieren.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch (25.04.2024) sowie bestätigend im Rahmen der Nutzenbewertung von Olaparib und Durvalumab, die zVT als Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten benannt. Diese zVT bildet explizit ein Therapieregime ab, welches die Initialphase und die Erhaltungsphase ganzheitlich abdeckt. Die Festlegung der zVT berücksichtigt, dass das jeweilig zu bewertende Arzneimittel die Zulassung ausschließlich als zusammenhängendes Therapieregime besitzt.</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat im Zulassungsverfahren für Durvalumab und Olaparib auf Basis der Studie DUO-E (Initial- und Erhaltungstherapie) die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des gesamten Therapieregimes bewertet und die</p>	<p>Initialtherapie bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hinsichtlich der Bewertung der gesamten Therapiestrategie bestehend aus Initialtherapie und Erhaltungstherapie wird vom IQWiG darauf hingewiesen, dass diese Gegenstand der Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR; A24-86) sei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird vom G-BA in Übereinstimmung mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie die gesamte Therapie laut zugelassenem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde gelegt, d.h. die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hiermit wird der bereits erwähnten Besonderheit Rechnung getragen, dass die Initialtherapie durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib eindeutig definiert wird und eine hiervon abweichende Initialtherapie nicht von der Zulassung erfasst wäre. Hiervon ausgehend ist die Studie DUO-E in Übereinstimmung mit der vorgenannten Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab geeignet den Zusatznutzen für die in der Zulassung von Olaparib definierte gesamte Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</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>Zulassungen erteilt [4]. Demnach ist Olaparib in der Erhaltungsphase nur als Kombination mit Durvalumab zugelassen, dessen Anwendung gemäß Zulassung bereits mit der Initialphase beginnt.</p> <p>Ausgehend von den Zulassungen der beiden Wirkstoffe Durvalumab und Olaparib sowie der durch den G-BA festgelegten zVT ist die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Olaparib allein in der Erhaltungsphase nicht sachgerecht.</p> <p>Der Zusatznutzen von Olaparib ist analog zu Durvalumab auf Basis der Studie DUO-E für das gesamte Therapieregime abzuleiten. Hierzu sind, wie im Verfahren 2024-09-01-D-1096 zu Durvalumab, dieselben Daten für das gesamte Therapieregime bestehend aus Durvalumab und Olaparib heranzuziehen.</p> <p>Das IQWiG kommt in seinem Bericht zum ähnlichen Schluss: <i>„In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation ist die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab aufgrund der Zulassung Teil einer klar definierten Therapiestrategie. Die Bewertung der gesamten Therapiestrategie, bestehend aus Initialtherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel) und</i></p>	<p>Daher werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung die Dossierbewertung von Durvalumab (A24-86) und die dazugehörigen schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen zugrunde gelegt.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 15 f.:</p> <p>1.1.4 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.</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><i>Erhaltungstherapie (Durvalumab + Olaparib) ist Gegenstand der Bewertung A24-86“; siehe S. I.10; Z. 8 ff.) [1].</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Daten der Studie DUO-E sind geeignet, um den Zusatznutzen von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) zu quantifizieren.</p> <p>Somit ist die Nutzenbewertung des IQWiG zum Kombinationspartner Durvalumab (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096; [3]) hinsichtlich der Bewertung der Studiendaten sowie die zugehörige schriftliche Stellungnahme von AstraZeneca ebenfalls für Olaparib heranzuziehen.</p> <p>Auf dieser Grundlage ergibt sich in der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse für die Gesamtheit der DUO-E Studienpopulation mit pMMR-Status unter Berücksichtigung der bisher nicht erreichten deutlichen Reduktion des Sterberisikos, einer mit der zVT vergleichbaren Lebensqualität, sowie einem bekannten und gut behandelbaren Sicherheitsprofi insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT. Insbesondere für Patient:innen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn, ergibt sich zudem</p>	<p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <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; Erhaltungstherapie</u> <p>a) <u>Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung</u></p> <p>b) <u>Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:</u></p> <p>Zu a)</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>auf Basis einer bisher nicht erreichten, erheblichen Reduktion des Sterberisikos für Durvalumab+CTx+Olaparib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage.</p> <p>Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit</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>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>Zu b)</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten für Patientinnen mit rezidivierender</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)
		Erkrankung in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Zusatznutzen fest.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 f Z. 19 ff.	<p>2. Definition der zVT bei Patient:innen, für die im Rezidiv eine Rein-duktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p>„Für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bildet der pU jedoch, abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, 2 Teilpopulationen, für die er unterschiedliche Vergleichstherapien 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> • <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>Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib</i> <p>[...]</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 f.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <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; Erhaltungstherapie</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

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><i>Für Teilpopulation 2 weicht der pU von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichung des pU bleibt ebenfalls ohne Konsequenz, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca sind vom vorliegenden AWG ebenfalls Patient:innen umfasst, für die in der Rezidivsituation eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt, z. B. weil sie in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie rezidivieren. Diese Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ist von der Studie DUO-E nicht umfasst (im Dossier zur Nutzenbewertung von AstraZeneca als „Teilpopulation 2“ benannt).</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom wird für Patient:innen mit pMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel die seit dem 15.11.2021 zugelassene Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib empfohlen [5-7]. Der patientenrelevante Nutzen der Wirkstoffkombination im AWG wurde bereits durch den G-BA festgestellt [8, 9].</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG</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>entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht. In der Gesamtschau stellt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.</p> <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, stellt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib die zVT dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1893. Olaparib (Endometriumkarzinom, pMMR; Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/ 150 mg Filmtabletten. [Stand: August 2024]. 2024.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1889. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Lynparza - EMEA/H/C/003726. Imfinzi - EMEA/H/C/004771. Procedure No. EMEA/H/C/WS2463. 2024.
5. 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.
6. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: Oktober 2024]. 2024.
7. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Oktober 2024]. 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib) BAnz AT. 2022;02.08.2022 B1.
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) Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab) BAnz AT. 2022;01.08.2022 B2.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.12.2024
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG zieht die Studie DUO-E nicht für die Bewertung des Zusatznutzen von Olaparib heran, da es diese Studie nicht als relevant für eine solche Bewertung von Olaparib spezifisch in der Erhaltungstherapie betrachtet.</p> <p>Der Einsatz von Olaparib im Anwendungsgebiet ist jedoch sowohl an die Initialtherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, als auch an die Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungsphase gebunden. Da es sich um eine mit der Zulassung definierte Therapieabfolge handelt, sollte aus Sicht von MSD die Studie DUO-E im gesamten auch für den Zusatznutzen von Olaparib betrachtet werden.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p>Eignung der Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu Olaparib (A24-88) zu dem Schluss, dass die Studie DUO-E nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie geeignet sei. Dies wird damit begründet, dass die Studie DUO-E nicht nur die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab oder mit Placebo, sondern auch die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst und die Randomisierung in der Studie DUO-E vor dem Beginn der Initialtherapie erfolgte. Damit bilde die Studie laut IQWiG zwar die gesamte Therapiestrategie ab (Initialtherapie + Erhaltungstherapie), sie sei aber nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen für die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu treffen. Somit lägen keine Daten zur separaten Betrachtung der Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab vor.</p> <p>Vom IQWiG wird zudem auf die vorliegende besondere Bewertungssituation hingewiesen, bei der die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab Teil einer durch das zugelassene Anwendungsgebiet definierten Therapiestrategie sei: Initialtherapie bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hinsichtlich der Bewertung der gesamten Therapiestrategie bestehend aus Initialtherapie und Erhaltungstherapie wird vom IQWiG darauf hingewiesen, dass diese</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gegenstand der Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR; A24-86) sei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird vom G-BA in Übereinstimmung mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie die gesamte Therapie laut zugelassenem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde gelegt, d.h. die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie die Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab. Hiermit wird der bereits erwähnten Besonderheit Rechnung getragen, dass die Initialtherapie durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib eindeutig definiert wird und eine hiervon abweichende Initialtherapie nicht von der Zulassung erfasst wäre. Hiervon ausgehend ist die Studie DUO-E in Übereinstimmung mit der vorgenannten Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab geeignet den Zusatznutzen für die in der Zulassung von Olaparib definierte gesamte Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p> <p>Daher werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung die Dossierbewertung von Durvalumab (A24-86) und die dazugehörigen schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen zugrunde gelegt.</p>

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	19. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Olaparib/Lynparza® <i>Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Durvalumab, Erhaltungstherapie</i> Verfahrensnummer: 2024-09-01-D-1095
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® (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 Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lynparza®, auf welches sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, lautet (AstraZeneca 2024):</p> <p><u>Endometriumkarzinom</u></p> <p>Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Olaparib im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6- I.7	<p><u>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In seinem Bericht Nr. 1893 (IQWiG 2024) führt das IQWiG aus, dass der Hersteller zwar die Zielpopulation entsprechend der Zulassung bzw. der Zielpopulation in der Fragestellung des G-BA benennt, jedoch abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA, 2 Teilpopulationen bildet, für die er unterschiedliche Vergleichstherapien benennt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation 1: Patientinnen, die <u>nicht</u> mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin + Paclitaxel • Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib <p>Die vom Hersteller festgelegte ZVT für die von ihm definierte Teilpopulation 2 weicht von der vom G-BA festgelegten ZVT ab, was</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 f.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <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; Erhaltungstherapie</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Bewertung jedoch ohne Konsequenz bleibt, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.</p> <p>Gemäß Zulassung ist Olaparib indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>Lenvatinib hingegen ist in Kombination mit Pembrolizumab angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. Dementsprechend handelt es sich bei der Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab nicht um eine Erhaltungstherapie, sondern um eine Zweitlinientherapie. Dies ergibt sich ebenfalls aus der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie 2024), in welcher Lenvatinib + Pembrolizumab nur bei Patienten mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie empfohlen wird.</p> <p>Während eine Erhaltungstherapie ohne Therapiepause direkt an eine Erstlinienbehandlung anschließt, kommt eine</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweitlinientherapie erst zum Einsatz, wenn nach Abschluss der Erstlinienbehandlung eine Progression stattfindet und damit der erhoffte Therapieerfolg ausgeblieben ist (JournalOnkologie 2012).</p> <p>Aus Sicht von Eisai fällt die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab daher nicht in das in diesem Bewertungsverfahren betrachtete Anwendungsgebiet bzw. die betrachtete Therapielinie und kann deshalb an dieser Stelle nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert werden.</p> <p>Eisai bittet den G-BA dies bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca (2024). Fachinformation Lynparza® 100 mg Filmtabletten, Lynparza® 150 mg Filmtabletten: Stand August 2024.
2. Eisai (2024). Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2024.
3. IQWiG (2024). Olaparib (Endometriumkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7878/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-1095.pdf, abgerufen am: 10.12.2024.
4. JournalOnkologie (2012). Was verstehen Ärzte unter „Therapielinien“?. Verfügbar unter: https://www.journalonko.de/patientenbereich/lesen/was_verstehen_aerzte_unter_therapielinien, abgerufen am: 10.12.2024.
5. LeitlinienprogrammOnkologie (2024). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf, abgerufen am: 10.12.2024.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
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 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Olaparib ist zugelassen als Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Carboplatin + Paclitaxelb, gefolgt von beobachtendem Abwarten, fest. Der Hersteller legt eine 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie vor und leitet hier für Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die trotz Vorbehandlung eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Zudem leitet der pU für die Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. 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. Das IQWiG stuft die vorgelegte randomisierte Studie als nicht verwertbar ein, da sie zwar die gesamte Therapiestrategie abbilde, aber nicht geeignet sei, um die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu bewerten. Das IQWiG sieht folglich für alle Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Durvalumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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 der DGGG, DGHO, NOGGO

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

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

Stellungnehmer: 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)

		Chemotherapie nicht geeignet					
--	--	---------------------------------	--	--	--	--	--

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- 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
 - A. Carboplatin / Paclitaxel + Placebo
 - B. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab Erhaltung
 - C. Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab + Olaparib Erhaltung.
 Erhaltungstherapie wurde auch bei Patientinnen eingesetzt, die kein objektives Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten.
- Der Vergleich von Arm A und C ist Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung, begrenzt auf Patientinnen mit pMMR.

Stellungnehmer: 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 Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Olaparib signifikant gesteigert, im Vordergrund steht die Hämatotoxizität. Umfangreiche Auswertungen zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede.• Die vom pU vorgeschlagene Subgruppenbildung mit einer zweiten Teilpopulation für Patientinnen nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie ist nach unserem Verständnis nicht mit der Zulassung vereinbar.• Der Bericht des IQWiG schlägt die Bildung von 2 Subpopulationen (neu diagnostiziert, Rezidiv) vor, basierend auf dem Nachweis einer Effektmodifikation. Die Effektmodifikation beruht auf einer höheren Rate an Todesfällen im Kontrollarm bei Patientinnen mit neu diagnostizierter versus rezidivierter Erkrankung (41,8 vs 25,7%. Diese Beobachtung ist ungewöhnlich, unerwartet und nicht erklärt. Angesichts der insgesamt (noch) niedrigen Zahl an Ereignissen zum Datenschnitt ist hier eine längere Nachbeobachtungszeit zum Ausschluss zufälliger Effekte erforderlich. <p>Nach unserem Verständnis sind solche Subgruppenbildungen exploratorischer Natur, vor allem wenn sie nicht auf den primären Studienendpunkt gerichtet sind.</p>	

Stellungnehmer: 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">In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms und fehlendem Nachweis einer DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR). Die hämatologische Toxizität erfordert intensivere Kontrollen.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) und zum Vergleich mit anderen PARP-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	
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 rezidierten 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	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: 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>Phase-III-Studie GOG 209 etabliert [3]. In dieser Studie war Carboplatin / Paclitaxel dem bis dahin geltenden Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (TAP) nicht unterlegen, aber mit signifikant geringerer Toxizität belastet. Die S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2024“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.</p> <p>Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Defekten der Mismatch-Reparatur (dMMR/MSI-H) wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein [4]. Diese Defekte werden bei bis zu 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose nachgewiesen [5]. Zwischenzeitlich liegen Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Zytostatika für die systemische Erstlinientherapie auch unabhängig von Defekten der Mismatch-Reparatur vor. Wirksam auf der Basis von Phase-III-Studien sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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].	

Durvalumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Eine potenzielle Steigerung der Wirksamkeit systemischer Therapie kann durch zusätzliche Kombination mit PARP-Inhibitoren erreicht werden. Die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren ist assoziiert mit dem Nachweis von *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen, ist aber nicht darauf beschränkt. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen. Daten zur Wirksamkeit von Ergänzung der Durvalumab-Erhaltungstherapie mit Olaparib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erhaltungstherapie mit Durvalumab / Olaparib nach Induktion mit Carboplatin / Paclitaxel / Durvalumab bei Patientinnen mit rezidiertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und pMMR

Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)
DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie, MMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Erhaltung mit Durvalumab / Olaparib	95	9,7 vs 15,0. ⁵ 0,457 ⁷ p < 0,0001	25,9 vs n.e. ⁶ 0,68 p = 0,0263

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;

Stellungnehmer: 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 + Olaparib wurde im Juni 2024 von der FDA und im August 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab + Olaparib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Dem entsprechen die ZVT und der Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 f.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <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; Erhaltungstherapie</u> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>Zu 4.</p> <p>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> <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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</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; Erhaltungstherapie <p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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-Leitlinie liegt für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den pMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom pMMR-Status und somit für eine</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischem Experten ausgeführt, dass die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel) den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht.</p> <p>Bei den Wirkstoffen Pembrolizumab und Dostarlimab (jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem für dieses Anwendungsgebiet zugelassen (Zulassung Pembrolizumab am 21.10.2024; Zulassung Dostarlimab am 15.01.2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Pembrolizumab und Dostarlimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Aufgrund der evidenzbasierten Empfehlung des Einsatzes der Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der S3-Leitlinie gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung dieser Wirkstoffe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet somit derzeit als Therapiestandard in der Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellt.</p> <p>Da die Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGBV für die zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab und Dostarlimab in den zu bewertenden Anwendungsgebieten noch ausstehen, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung der neu zugelassenen Wirkstoffe auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnten diese Wirkstoffe in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.</p> <p>Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse somit zudem den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für eine aktive Therapie für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR vor.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie vorsieht, wird für diese Phase der Behandlungssequenz das „beobachtende Abwarten“ als ein geeigneter Vergleich erachtet. Insgesamt wird daher vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 pMMR.</p> <p>Primärer Endpunkt von DUO-E war das progressionsfreie Überleben, gemäß prüfärztlicher Bewertung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der präspezifizierte Datenschnitt erfolgte am 18. 10. 2023.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.:</p> <p>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.</p> <p>Die Studie DUO-E umfasst 3 Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>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</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 die Bewertung werden die Patientinnen mit pMMR-Status aus Arm A und Arm C herangezogen.</p> <p>Der in der Erhaltungstherapie im Arm A durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie DUO-E entspricht hinreichend einer Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>Für die laufende Studie DUO-E liegen 3 Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt den präspezifizierten Datenschnitt vom 12.04.2023 für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, sowie für den Datenschnitt vom 18.10.2023 Auswertungen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. Aus den verfügbaren Informationen geht nicht hervor, dass die FDA den Datenschnitt vom 18.10.2023 explizit nachgefordert hat. Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 12.04.2023 herangezogen.
	<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 und die Erhaltungstherapie führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; $p=0.0263$). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Durvalumab + Olaparib-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich hier kein Vorteil ableiten lässt.</p>
	<p>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 + Olaparib zur signifikanten Verbesserung (HR 0,457; p<0,0001).</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10: <i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 pMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem experimentellen und dem Kontrollarm.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 11 f.:</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und Patient Global Impression of Severity (PGIS) erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhobenen Endpunkte werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln/Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Endpunkt</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für den Endpunkt sexuelle/vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.</p> <p><i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i></p> <p>Zum PGIS legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbildet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung werden herangezogen.</p> <p>Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zum PGIC legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, sind in der Auswertung somit nicht berücksichtigt. Eine leichte Verschlechterung stellt jedoch ebenfalls eine patientenrelevante Veränderung dar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.</p>
	<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 + Olaparib - Arm bei 67,2%. In der Erhaltungstherapie mit</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 12 f.:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie DUO-E traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																						
	<p>Durvalumab + Olaparib lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 41,1%, signifikant als im Placebo-Arm mit 16,6% und im Durvalumab-Arm mit 16,4%. Publizierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]</p> <p><small>Journal of Clinical Oncology ascopubs.org/jco/article/31/1/Volume 32, Issue 3</small></p> <table border="1"> <caption>TABLE 3. Summary of AEs</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE, No. (%)</th> <th colspan="3">Overall (chemotherapy phase + maintenance phase)</th> <th colspan="3">Maintenance Phase</th> </tr> <tr> <th>Durvalumab + Olaparib Arm (n = 238)</th> <th>Durvalumab Arm (n = 235)</th> <th>Control Arm (n = 236)</th> <th>Durvalumab + Olaparib Arm (n = 192)</th> <th>Durvalumab Arm (n = 183)</th> <th>Control Arm (n = 169)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any-grade AE*</td> <td>237 (99.6)</td> <td>232 (98.7)</td> <td>236 (100)</td> <td>184 (95.8)</td> <td>158 (86.3)</td> <td>143 (84.6)</td> </tr> <tr> <td>Anemia[†]</td> <td>147 (61.8)</td> <td>112 (47.7)</td> <td>128 (54.2)</td> <td>70 (36.5)</td> <td>16 (8.7)</td> <td>17 (10.1)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>130 (54.6)</td> <td>96 (40.9)</td> <td>105 (44.5)</td> <td>79 (41.1)</td> <td>22 (12.0)</td> <td>25 (14.8)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue or asthenia</td> <td>129 (54.2)</td> <td>101 (43.0)</td> <td>105 (44.5)</td> <td>62 (32.3)</td> <td>19 (10.4)</td> <td>21 (12.4)</td> </tr> <tr> <td> Alopecia</td> <td>121 (50.8)</td> <td>118 (50.2)</td> <td>118 (50.0)</td> <td>5 (2.6)</td> <td>2 (1.1)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia[‡]</td> <td>99 (41.6)</td> <td>84 (35.7)</td> <td>98 (41.5)</td> <td>34 (17.7)</td> <td>13 (7.1)</td> <td>7 (4.1)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>78 (32.8)</td> <td>64 (27.2)</td> <td>81 (34.3)</td> <td>13 (6.8)</td> <td>13 (7.1)</td> <td>9 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia[§]</td> <td>71 (29.8)</td> <td>66 (28.1)</td> <td>52 (22.0)</td> <td>27 (14.1)</td> <td>6 (3.3)</td> <td>9 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>67 (28.2)</td> <td>74 (31.5)</td> <td>56 (23.9)</td> <td>34 (17.7)</td> <td>28 (15.3)</td> <td>20 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>61 (25.6)</td> <td>49 (20.9)</td> <td>43 (18.2)</td> <td>39 (20.3)</td> <td>13 (7.1)</td> <td>16 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>Neuropathy peripheral</td> <td>60 (25.2)</td> <td>61 (26.0)</td> <td>66 (28.0)</td> <td>12 (6.3)</td> <td>5 (2.7)</td> <td>5 (3.0)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensory neuropathy</td> <td>60 (25.2)</td> <td>60 (25.5)</td> <td>66 (28.0)</td> <td>3 (1.6)</td> <td>5 (3.3)</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>58 (24.4)</td> <td>71 (30.2)</td> <td>58 (24.6)</td> <td>22 (11.5)</td> <td>34 (18.6)</td> <td>16 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>55 (23.1)</td> <td>42 (17.9)</td> <td>46 (19.5)</td> <td>28 (14.6)</td> <td>8 (4.9)</td> <td>6 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia[¶]</td> <td>48 (20.2)</td> <td>40 (17.0)</td> <td>45 (19.1)</td> <td>19 (9.9)</td> <td>7 (3.8)</td> <td>9 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>48 (20.2)</td> <td>33 (14.0)</td> <td>50 (21.2)</td> <td>25 (13.0)</td> <td>14 (7.7)</td> <td>23 (13.6)</td> </tr> <tr> <td>Any grade ≥3 AE</td> <td>160 (67.2)</td> <td>129 (54.9)</td> <td>133 (56.4)</td> <td>79 (41.1)</td> <td>39 (21.4)</td> <td>28 (16.6)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia[‡]</td> <td>64 (26.9)</td> <td>51 (21.7)</td> <td>55 (23.3)</td> <td>12 (6.3)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Anemia[†]</td> <td>56 (23.5)</td> <td>37 (15.7)</td> <td>34 (14.4)</td> <td>36 (18.8)</td> <td>0</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia[¶]</td> <td>15 (6.3)</td> <td>11 (4.7)</td> <td>13 (5.5)</td> <td>2 (1.0)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia[§]</td> <td>14 (5.9)</td> <td>16 (6.8)</td> <td>11 (4.7)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fatigue or asthenia</td> <td>12 (5.0)</td> <td>8 (3.4)</td> <td>7 (3.0)</td> <td>4 (2.1)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>AEs of special interest to olaparib</td> <td>14 (5.9)</td> <td>5 (2.1)</td> <td>4 (1.7)</td> <td>9 (4.7)</td> <td>5 (2.7)</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>MDS/AML*</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>New primary malignancies*</td> <td>2 (0.8)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>3 (1.3)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>2 (1.1)</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>12 (5.0)</td> <td>4 (1.7)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>8 (4.2)</td> <td>3 (1.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Immunemediated AEs</td> <td>56 (23.5)</td> <td>66 (28.1)</td> <td>16 (6.8)</td> <td>27 (14.1)</td> <td>27 (14.8)</td> <td>6 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to discontinuation of any study treatment</td> <td>58 (24.4)</td> <td>49 (20.9)</td> <td>44 (18.6)</td> <td>27 (14.1)</td> <td>11 (6.0)</td> <td>7 (4.1)</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab/placebo</td> <td>22 (9.2)</td> <td>26 (11.1)</td> <td>19 (8.1)</td> <td>16 (8.3)</td> <td>9 (4.9)</td> <td>4 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Olaparib/placebo</td> <td>21 (8.8)</td> <td>11 (4.7)</td> <td>5 (2.1)</td> <td>21 (10.9)</td> <td>10 (5.5)</td> <td>5 (3.0)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>31 (13.0)</td> <td>31 (13.2)</td> <td>32 (13.6)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>2 (1.1)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>(continued on following page)</small></p>	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 = 183)	Control Arm (n = 169)	Any-grade AE*	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	158 (86.3)	143 (84.6)	Anemia [†]	147 (61.8)	112 (47.7)	128 (54.2)	70 (36.5)	16 (8.7)	17 (10.1)	Nausea	130 (54.6)	96 (40.9)	105 (44.5)	79 (41.1)	22 (12.0)	25 (14.8)	Fatigue or asthenia	129 (54.2)	101 (43.0)	105 (44.5)	62 (32.3)	19 (10.4)	21 (12.4)	Alopecia	121 (50.8)	118 (50.2)	118 (50.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	Neutropenia [‡]	99 (41.6)	84 (35.7)	98 (41.5)	34 (17.7)	13 (7.1)	7 (4.1)	Constipation	78 (32.8)	64 (27.2)	81 (34.3)	13 (6.8)	13 (7.1)	9 (5.3)	Thrombocytopenia [§]	71 (29.8)	66 (28.1)	52 (22.0)	27 (14.1)	6 (3.3)	9 (5.3)	Diarrhea	67 (28.2)	74 (31.5)	56 (23.9)	34 (17.7)	28 (15.3)	20 (11.8)	Vomiting	61 (25.6)	49 (20.9)	43 (18.2)	39 (20.3)	13 (7.1)	16 (9.5)	Neuropathy peripheral	60 (25.2)	61 (26.0)	66 (28.0)	12 (6.3)	5 (2.7)	5 (3.0)	Peripheral sensory neuropathy	60 (25.2)	60 (25.5)	66 (28.0)	3 (1.6)	5 (3.3)	2 (1.2)	Arthralgia	58 (24.4)	71 (30.2)	58 (24.6)	22 (11.5)	34 (18.6)	16 (9.5)	Decreased appetite	55 (23.1)	42 (17.9)	46 (19.5)	28 (14.6)	8 (4.9)	6 (3.6)	Leukopenia [¶]	48 (20.2)	40 (17.0)	45 (19.1)	19 (9.9)	7 (3.8)	9 (5.3)	Urinary tract infection	48 (20.2)	33 (14.0)	50 (21.2)	25 (13.0)	14 (7.7)	23 (13.6)	Any grade ≥3 AE	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	39 (21.4)	28 (16.6)	Neutropenia [‡]	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	1 (0.5)	1 (0.6)	Anemia [†]	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	0	1 (0.6)	Leukopenia [¶]	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	Thrombocytopenia [§]	14 (5.9)	16 (6.8)	11 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	Fatigue or asthenia	12 (5.0)	8 (3.4)	7 (3.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0	AEs of special interest to olaparib	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	9 (4.7)	5 (2.7)	2 (1.2)	MDS/AML*	0	0	0	0	0	0	New primary malignancies*	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)	Pneumonitis	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	3 (1.6)	0	Immunemediated AEs	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.8)	6 (3.6)	AEs leading to discontinuation of any study treatment	58 (24.4)	49 (20.9)	44 (18.6)	27 (14.1)	11 (6.0)	7 (4.1)	Durvalumab/placebo	22 (9.2)	26 (11.1)	19 (8.1)	16 (8.3)	9 (4.9)	4 (2.4)	Olaparib/placebo	21 (8.8)	11 (4.7)	5 (2.1)	21 (10.9)	10 (5.5)	5 (3.0)	Chemotherapy	31 (13.0)	31 (13.2)	32 (13.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	<p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll ist der Auswahlprozess der PRO-CTCAE Items intransparent und die Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Olaparib, Durvalumab, Carboplatin, und Paclitaxel nicht nachvollziehbar. Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><i>Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs</i></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UEs basieren auf einer Kombination der UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) für Durvalumab und den in der Studie erhobenen AESI</p>
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 = 183)	Control Arm (n = 169)																																																																																																																																																																																																																																		
Any-grade AE*	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	158 (86.3)	143 (84.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Anemia [†]	147 (61.8)	112 (47.7)	128 (54.2)	70 (36.5)	16 (8.7)	17 (10.1)																																																																																																																																																																																																																																		
Nausea	130 (54.6)	96 (40.9)	105 (44.5)	79 (41.1)	22 (12.0)	25 (14.8)																																																																																																																																																																																																																																		
Fatigue or asthenia	129 (54.2)	101 (43.0)	105 (44.5)	62 (32.3)	19 (10.4)	21 (12.4)																																																																																																																																																																																																																																		
Alopecia	121 (50.8)	118 (50.2)	118 (50.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Neutropenia [‡]	99 (41.6)	84 (35.7)	98 (41.5)	34 (17.7)	13 (7.1)	7 (4.1)																																																																																																																																																																																																																																		
Constipation	78 (32.8)	64 (27.2)	81 (34.3)	13 (6.8)	13 (7.1)	9 (5.3)																																																																																																																																																																																																																																		
Thrombocytopenia [§]	71 (29.8)	66 (28.1)	52 (22.0)	27 (14.1)	6 (3.3)	9 (5.3)																																																																																																																																																																																																																																		
Diarrhea	67 (28.2)	74 (31.5)	56 (23.9)	34 (17.7)	28 (15.3)	20 (11.8)																																																																																																																																																																																																																																		
Vomiting	61 (25.6)	49 (20.9)	43 (18.2)	39 (20.3)	13 (7.1)	16 (9.5)																																																																																																																																																																																																																																		
Neuropathy peripheral	60 (25.2)	61 (26.0)	66 (28.0)	12 (6.3)	5 (2.7)	5 (3.0)																																																																																																																																																																																																																																		
Peripheral sensory neuropathy	60 (25.2)	60 (25.5)	66 (28.0)	3 (1.6)	5 (3.3)	2 (1.2)																																																																																																																																																																																																																																		
Arthralgia	58 (24.4)	71 (30.2)	58 (24.6)	22 (11.5)	34 (18.6)	16 (9.5)																																																																																																																																																																																																																																		
Decreased appetite	55 (23.1)	42 (17.9)	46 (19.5)	28 (14.6)	8 (4.9)	6 (3.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Leukopenia [¶]	48 (20.2)	40 (17.0)	45 (19.1)	19 (9.9)	7 (3.8)	9 (5.3)																																																																																																																																																																																																																																		
Urinary tract infection	48 (20.2)	33 (14.0)	50 (21.2)	25 (13.0)	14 (7.7)	23 (13.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Any grade ≥3 AE	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	39 (21.4)	28 (16.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Neutropenia [‡]	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	1 (0.5)	1 (0.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Anemia [†]	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	0	1 (0.6)																																																																																																																																																																																																																																		
Leukopenia [¶]	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0																																																																																																																																																																																																																																		
Thrombocytopenia [§]	14 (5.9)	16 (6.8)	11 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0																																																																																																																																																																																																																																		
Fatigue or asthenia	12 (5.0)	8 (3.4)	7 (3.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0																																																																																																																																																																																																																																		
AEs of special interest to olaparib	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	9 (4.7)	5 (2.7)	2 (1.2)																																																																																																																																																																																																																																		
MDS/AML*	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																		
New primary malignancies*	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)																																																																																																																																																																																																																																		
Pneumonitis	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	3 (1.6)	0																																																																																																																																																																																																																																		
Immunemediated AEs	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.8)	6 (3.6)																																																																																																																																																																																																																																		
AEs leading to discontinuation of any study treatment	58 (24.4)	49 (20.9)	44 (18.6)	27 (14.1)	11 (6.0)	7 (4.1)																																																																																																																																																																																																																																		
Durvalumab/placebo	22 (9.2)	26 (11.1)	19 (8.1)	16 (8.3)	9 (4.9)	4 (2.4)																																																																																																																																																																																																																																		
Olaparib/placebo	21 (8.8)	11 (4.7)	5 (2.1)	21 (10.9)	10 (5.5)	5 (3.0)																																																																																																																																																																																																																																		
Chemotherapy	31 (13.0)	31 (13.2)	32 (13.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)																																																																																																																																																																																																																																		

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der gesamten Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Durvalumab + Olaparib-Arm bei 24,4%, im Placebo-Arm bei 18,6%.</p>	<p>für Olaparib (u. a. neue primäre Malignität, MDS / AML) sowie UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) für Durvalumab, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache weniger wahrscheinlich ist und / oder die meistens oder normalerweise durch andere Ursachen begründet sind. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht geeignet für die Abbildung von immunvermittelten UEs.</p> <p>Für den PRO-CTCAE und die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen somit jeweils keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt MDS/AML (SUEs) trat in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Pneumonitis (schwere UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Anämie (schwere UEs)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aufgrund einer Effektmodifikation bei der Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird die Bildung von zwei Subpopulationen auf der Basis des Krankheitsstatus vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neu diagnostiziert - rezidiert. <p>Aus medizinischer Sicht ist eine solche Analyse grundsätzlich sinnvoll. In der Studie war eine solche Analyse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben präspezifiziert.</p> <p>Allerdings zeigt die Auswertung des IQWiG, dass Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom eine deutlich schlechtere</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 12:</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prognose unter Therapie mit Carboplatin / Paclitaxel haben als Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung mit 41,8 vs 25,7%. Das ist ein unerwartetes und im Kontext anderer Studie bisher nicht beobachtetes Phänomen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich hier um Problem der kleinen Zahl, die Rate an Ereignissen war zum Zeitpunkt des Datenschnitts relativ niedrig.</p> <p>Im Bericht des IQWiG fehlt die Ergänzung der o. a. Analyse durch Auswertung des progressionsfreien Überlebens. Da die Ansprechrate kein Endpunkt von DUO-E war, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in dieser Analyse ohne plausible Erklärung.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt. Die Rolle des Fachexperten in der Diskussion der Ergebnisse ist unklar.</p>	<p>Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p>[...]</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10: <i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferärztinnen und Prüferärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Durvalumab wird in der Erhaltungstherapie regelhaft in Kombination mit Olaparib eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 25:</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <p><u>– der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>– des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben; Erhaltungstherapie</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:</p> <p>„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Olaparib (Lynparza); Lynparza 100 mg Filmtabletten; Lynparza 150 mg Filmtabletten; Stand: August 2024</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Diese wurde beim Endometriumkarzinom zuerst bei Patientinnen mit Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie gezeigt. Standard-verändernd war die Studie RUBY zur Kombination von Dostarlimab mit Carboplatin / Paclitaxel.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Patientinnenpopulation: Mismatch-Reparatur-Defizienz</u></p> <p>Die Auswertung von DUO-E zeigte einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Durvalumab + Olaparib - Arms sowohl in der Gesamtpopulation (HR 0,59; p<0,0001), in der dMMR-Population (HR 0,41; KI 0,21-0,75) als auch in der pMMR-Population (HR 0,57; KI 0,44-0,73). In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der pMMR-Population signifikant. Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate an Todesfälle bei Patientinnen mit pMMR-Status und neu</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder primär metastasiertem Endometriumkarzinom bedingt.</p> <p>Unklar ist, ob sich bei längerer Nachbeobachtung ein höheres Plateau der Gesamtüberlebenszeit zeigen wird, entsprechend einer höheren Rate an Langzeitüberlebenden.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen – für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer bildet eine weitere Subgruppe für Patientinnen, die für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet sind. Dies ist inhaltlich nachvollziehbar, methodisch ist die separate Teilpopulation 2 wenig sinnvoll. Soweit erkennbar, war diese Teilpopulation nicht präspezifiziert.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen – PD-L1 Expression</u></p> <p>Bei Patientinnen mit PD-L1 Positivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Durvalumab-Arms, nicht bei Patientinnen mit PD-L1 negativem Endometriumkarzinom. Dieser Parameter wurde</p>	<p>Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u></p> <p><u>– der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u></p> <p><u>– des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben; Erhaltungstherapie</u></p> <p><u>a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung</u></p> <p><u>b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:</u></p> <p>Zu a)</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht in die Zulassungsbedingungen aufgenommen. Die Expression von PD-L1 korreliert auch mit dem MMR-Status.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Durvalumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Olaparib signifikant gesteigert. Im Vordergrund steht die Anämie.</p> <p><u>Vergleich der CPI</u></p> <p>Neben den Daten aus RUBY zu Dostarlimab [6] liegen zwischenzeitlich auch Daten zu Pembrolizumab [8] und Atezolizumab [9] in dieser Indikation vor. Pembrolizumab wurde von der EMA zugelassen, allerdings ohne die Beschränkung auf Patientinnen mit Nachweis einer pMMR.</p> <p>Mit Durvalumab wurde der zweite CPI und mit Olaparib der erste PARP-Inhibitor in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder</p>	<p>erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage.</p> <p>Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rezidierten Endometriumkarzinoms bei pMMR-Patientinnen zugelassen. Mangels eines direkten Vergleichs wird die Wirksamkeit der CPI als gleichwertig angesehen. Daten zu anderen PARP-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	<p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>Zu b)</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Zusatznutzen fest.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2024. [032-034OLI S3 Endometriumkarzinom 2024-07.pdf](#)
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38: 3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](#)
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](#)
5. Green AK, Feinberg J, Makker V: A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. ASCO Educational Book 40:1-7, 2020. DOI: [10.1200/EDBK_280503](#)
6. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](#)
7. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42:283-299, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02132](#)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](#)
9. Colombo N, Biagioli E, Harano K et al.: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:1135-1146, 2024. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

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

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Specht

Frau Dr. Buschmann

Frau Dr. Diemert

Herr Schulze

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

Herr Prof. Dr. Tempfer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr PD Dr. Grabowski

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

Frau Frénoy

Herr Dr. Lenk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Engelbrecht

Frau Dahlems

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

Frau Dr. Martensson

Frau Dr. Riplinger

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

Frau Dr. Deichmann

Herr Dr. Willenbrock

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:55 Uhr

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

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

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

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

Frau Specht (AstraZeneca): Ich mache das gerne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Tonausfall)

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

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

(Tonausfall)

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

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

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

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

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

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

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

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

(Tonausfall)

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

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

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

(Tonausfall)

Es schaltet immer ab.

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

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

(Tonausfall)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Tonausfall)

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

Frau Dr. Diemert (AstraZeneca): Richtig.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 16:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-044 Olaparib

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

Olaparib

[in Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie des Endometriumkarzinoms nach Erstlinienbehandlung]

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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:	
Olaparib L01XK01 Lynparza	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Olaparib in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht fortgeschritten ist.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <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 Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-044 (Olaparib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. März 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.....	12
Referenzen.....	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
GCSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
LoE	Level of Evidence
MGA	Megestrolacetat
MPA	Medroxyprogesteron /Medroxyprogersteronacetat
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PFS	Progression Free Survival
pMMR	proficient Mismatch Repair
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung nicht fortgeschritten ist.

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. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [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: 5 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed: 22.03.2022
- Cochrane: 22.03.2022

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

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
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 (100%)	

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
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	[681] , [682] , [683] , [37] , [684]	
	Starker Konsens (100%)	
9.15	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2022
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.	
	[681] , [683] , [37] , [685]	
	Starker Konsens (100%)	

Referenzen:

37. Emons, G. Mustea, A. Tempfer, C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel), 2020. 12(9); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>

681. Ethier, JL, Desautels, DN, Amir, E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis.. *Gynecol Oncol*, 2017. 147 (1): p. 158-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>

682. Jerzak, KJ, Duska, L, MacKay, HJ. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks.. *Gynecol Oncol*, 2019. 153 (1): p. 175-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>

683. Thigpen, J. T., Brady, M. F., Alvarez, R. D., 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: p. 1736-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>

684. Kokka, F., Brockbank, E., Oram, D., et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. Cd007926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>

685. Covens, A. L., Filiaci, V., Gersell, D., et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. 120: p. 185-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[213] , [688]	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
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	[688], [632]	
Starker Konsens (100%)		

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 [689]. 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 [632]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Referenzen

213. Endometriumcarcinom. 2011. <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>
632. Miller, D. S., Filiaci, V. L., Mannel, R. S., 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 (33): p. 3841-3850. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>
688. Vale, C. L., Tierney, J., Bull, S. J., et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

689. Vale, C. L. Tierney, J. Bull, S. J. Symonds, P. R. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiviertem 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	[291]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiviertem 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	[691], [692]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[693], [694], [695], [361]	
	Starker Konsens	

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) [291]. 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 [693]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatellitensinstabilität [361].

In der KEYNOTE-158-Studie mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [694]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad-4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 71 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500 mg 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 11,2 Monaten eine Ansprechrate von 42 % sowie eine Komplettremission von 13 % gefunden [695]. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen. Eine weitere Phase 2 Studie untersuchte den PD-L1 gerichteten Antikörper Avelumab beim EC-Rezidiv und fand praktisch keine klinische Wirkung bei den Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität. Unter den 15 Fällen mit dMMR/MSI-H wurden 3 Partialremissionen und eine Komplettremission beobachtet [696].

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 [691]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d. h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate 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)]. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie entsprach dem bekannten Profil aus den Vorläuferstudien [692].

Die Immuntherapie hat somit das Behandlungsspektrum der Rezidiv-Therapie 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 Pembrolizumab, Lenvatinib, Dostarlimab und Atezolizumab (LEAP-001, NRG-GY018, RUBY, AtTEND) werden erwartet [692]

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab 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.

Referenzen

291. Fader, AN, Roque, DM, 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. 2020. 26 (15)(15): p. 3928-3935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
361. Green, A. K. Feinberg, J. Makker, V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020. 40: p. 1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
691. Makker, V, Taylor, MH, Aghajanian, C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer.. J Clin Oncol, 2020. 38 (26): p. 2981-2992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
692. Makker, V, Colombo, N, Casado Herráez, A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer.. N Engl J Med, 2022. 386 (5): p. 437-448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221>
693. Le, DT, Durham, JN, Smith, KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors t PD-1 blockade.. Science, 2017. 357 (6349): p. 409-413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
694. Marabelle, A, Le, DT, Ascierto, PA, 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): p. 1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550>
695. Oaknin, A, Tinker, AV, Gilbert, L, 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): p. 1766-1772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143>
696. Konstantinopoulos, PA, Luo, W, Liu, JF, Gulhan, DC, Krasner, C, Ishizuka, JJ, et al. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. 2019. 37 (30)(30): p. 2786-2794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461377/>

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

#	Suchfrage
	(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] 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 recommendation*[ti])
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, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 28.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Evidenztabellen, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 28.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabellen_2.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 28.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.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