



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):

Dostarlimab

(Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder
rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination
mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 7. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	42
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	58
5.3	Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH.....	65
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	70
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	74
D.	Anlagen	103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	109

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 Dostarlimab (Jemperli) wurde am 15. Juni 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. Januar 2025 hat Dostarlimab 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 11. Februar 2025, 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) in Verbindung mit

5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dostarlimab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“

eingereicht.

Der Wirkstoff Dostarlimab hat am 7. Dezember 2023 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“ erhalten. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung zu Dostarlimab in diesem Anwendungsgebiet am 20. Juni 2024 beschlossen.

Dieses Anwendungsgebiet wurde durch die Zulassungserweiterung vom 15. Januar 2025 durch das Anwendungsgebiet

„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“

ersetzt.

Folglich ist das bereits nutzenbewertete Anwendungsgebiet (Zulassung vom 7. Dezember 2023) von der Fragestellung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ausgenommen. Somit bezieht sich die Fragestellung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Anwendungsgebiet des Beschlusses) auf die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die mit der Zulassungserweiterung neu hinzugekommen ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 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 Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene 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 Dostarlimab nicht abgestellt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Jemperli) gemäß Fachinformation

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

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 Dostarlimab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Durvalumab, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Olaparib sowie Pembrolizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 15. Mai 2025
 - Durvalumab: Beschluss vom 20. Februar 2025
 - Olaparib: Beschluss vom 20. Februar 2025
 - Dostarlimab: Beschluss vom 20. Juni 2024
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion,

Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.

Darüber hinaus wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, eine Konkretisierung der Patientengruppe vorgenommen:

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.

In der aktuellen S3-Leitlinie liegen keine Empfehlungen vor, welche den pMMR-Status explizit berücksichtigen. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß diesen Empfehlungen kann eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit weder Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR noch unabhängig vom MMR-Status vor.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.

Mit Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab für Patientinnen unabhängig vom MMR-Status), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber, zum Teil noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen für Patientinnen mit pMMR zur Verfügung (Zulassungen von Pembrolizumab am 21.10.2024, Durvalumab am 26.07.2024 und Olaparib am 12.08.2024).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die Behandlungsregime mit den verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.

Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.

In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20.02.2025).

Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom unabhängig vom MMR-Status liegt darüber hinaus eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in Kombination mit

Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab vor. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass weder ein Zusatznutzen für Patientinnen mit dMMR (Patientengruppe a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, noch für Patientinnen mit pMMR (Patientengruppe b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, belegt ist (Beschluss vom 15.05.2025).

Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21. Oktober 2024). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss 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 Dostarlimab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Dostarlimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RUBY vorgelegt.

Die Studie Ruby ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen, unabhängig vom MMR-Status, mit fortgeschrittenem (Stadium III, IVA oder IVB) oder rezidiviertem Endometriumkarzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung bzw. für das Rezidiv erhalten haben und deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies. Bei Patientinnen im rezidivierten Stadium musste es sich um das 1. Rezidiv handeln.

Insgesamt wurden 494 Patientinnen eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR vor. Diese umfasst 376 Patientinnen, davon 192 im Interventionsarm und 184 im Vergleichsarm.

Die noch laufende Studie wurde im Juli 2019 begonnen und wird an 169 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Bewertung:

Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“

Vorliegend wird Dostarlimab in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR bewertet. Die Nutzenbewertung zu Patientinnen mit dMMR ist mit Beschluss vom 20. Juni 2024 erfolgt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patientinnen mit pMMR der noch laufenden, doppelblinden Phase-III-Studie RUBY vor, in der Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab gegenüber Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.

Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen des Beschlusses zu Durvalumab (Patientinnen mit pMMR, Beschluss vom 20. Februar 2025)² zugrunde gelegt.

Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen.

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 Jemperli (Wirkstoff: Dostarlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dostarlimab 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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Dostarlimab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

² Nutzenbewertungsverfahren D-1096 Durvalumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1112/>

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)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)⁴, des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)⁴, 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel				
Dostarlimab	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6

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: 24.06.2025]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab				
Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel				
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
Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	6	6 x 500 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab					
Dostarlimab	1 000 mg	1 000 mg	2 x 500 mg	5,7	11,4 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg oder AUC 6 = 764,3 mg	637 mg – 764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	4 – 6	4 x 300 mg + 4 x 30 mg – 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	8, 5 – 10,0	25,5 x 500 mg – 30 x 500 mg
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 – 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	4 557,80 €	1,77 €	257,00 €	4 299,03 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
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 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Abkürzungen FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV in Verbindung mit 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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Dostarlimab (Jemperli); JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025

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

Am 11. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dostarlimab beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Februar 2025 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 Dostarlimab beauftragt. Die für das Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 13. Februar 2025 am 25. Februar 2025 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 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 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	02.07.2025; 16.07.2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Dostarlimab

(Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 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. Mai 2025 (BAnz AT 21.08.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dostarlimab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Dostarlimab

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 03.09.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2025):

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms 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

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

1. 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 mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms 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

circa 990 - 1 810 Patientinnen

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-24), sofern nicht anders indiziert.

2. 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 Jemperli (Wirkstoff: Dostarlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dostarlimab 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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Dostarlimab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	
Dostarlimab	25 794,18 €
Carboplatin	1 902,66 €
Paclitaxel	5 360,58 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie	
Dostarlimab	49 008,94 €
Gesamt	82 066,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (4 – 6 Zyklen)	
Durvalumab	17 845,36 € – 26 768,04 €
Carboplatin	1 268,44 € – 2 370,00 €
Paclitaxel	3 573,72 € – 5 360,58 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib	
Durvalumab	50 655,24 € (nach 6 Zyklen Initialtherapie) – 59 594,40 € (nach 4 Zyklen Initialtherapie)
Olaparib	38 349,68 € (nach 6 Zyklen Initialtherapie) – 45 088,96 € (nach 4 Zyklen Initialtherapie)
Gesamt	123 503,54 € – 127 370,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					

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 €

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dostarlimab
(neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes
Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 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. Mai 2025 (BAnz AT 21.08.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dostarlimab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Dostarlimab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2025):

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

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

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

circa 990 bis 1 810 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jemperli (Wirkstoff: Dostarlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dostarlimab 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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Dostarlimab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-24), sofern nicht anders indiziert.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient				
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	25 794,18 €				
Carboplatin	1 902,66 €				
Paclitaxel	5 360,58 €				
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie					
Dostarlimab	49 008,94 €				
Gesamt	82 066,36 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (4 – 6 Zyklen)					
Durvalumab	17 845,36 € – 26 768,04 €				
Carboplatin	1 268,44 € – 2 370,00 €				
Paclitaxel	3 573,72 € – 5 360,58 €				
Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Olaparib					
Durvalumab	50 655,24 € (nach 6 Zyklen Initialtherapie) – 59 594,40 € (nach 4 Zyklen Initialtherapie)				
Olaparib	38 349,68 € (nach 6 Zyklen Initialtherapie) – 45 088,96 € (nach 4 Zyklen Initialtherapie)				
Gesamt	123 503,54 € – 127 370,88 €				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)					
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab als Monotherapie					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	5,7	570 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
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 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 €

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 mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Profilienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative beziehungsweise adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Dostarlimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dostarlimab
- **Handelsname:** Jemperli
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriumkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1155

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 571,72 kB)

Modul 2

(PDF 360,64 kB)

Modul 3

(PDF 1,21 MB)

Modul 4

(PDF 9,93 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 34,25 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dostarlimab (Jemperli)

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab:

Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Stand der Information: Februar 2025

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 15.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 605,84 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 264,97 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 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 **05.06.2025** 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 - Dostarlimab - 2025-02-15-D-1155*). 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 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 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: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endome
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Juni 2025 um 13:57 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	05.06.2025
Eisai GmbH	03.06.2025
Menarini Stemline Deutschland GmbH	04.06.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	06.06.2025

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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Tuffy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Westermayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Winkler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Herr Dr. Link	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Hübner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Menarini Stemline Deutschland GmbH						
Frau Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hofstetter-Springauf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
-	-	-	-	-	-	-
DGGG; DGHO, NOGGO						
Priv-Doz. Herr Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Dostarlimab (JEMPERLI)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Folgenden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (Vorgangsnummer: 2025-02-15-D-1155) Stellung zu der am 15.05.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Auftragsnummer: A25-24) zum Wirkstoff Dostarlimab (JEMPERLI) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (CP).</p> <p>Die erstmalige Zulassung von Dostarlimab durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte am 21.04.2021 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach der Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist (¹GSK, 2025).</p> <p>Neben dieser erstmaligen Zulassung wurde Dostarlimab zum 07.12.2023 auch in Kombination mit CP in der primären Therapiesituation zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (¹GSK, 2025). In der folgenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 20.06.2024 stellte der</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dostarlimab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“</p> <p>Vorliegend wird Dostarlimab in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR bewertet. Die Nutzenbewertung zu Patientinnen mit dMMR ist mit Beschluss vom 20. Juni 2024 erfolgt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patientinnen mit pMMR der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung einen erheblichen Zusatznutzen fest (²G-BA, 2024).</p> <p>Am 15.01.2025 folgte schließlich die Biomarker-unabhängige Zulassung in der primären Therapiesituation. Damit ist Dostarlimab in Kombination mit CP zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt (¹GSK, 2025). Das Anwendungsgebiet umfasst nun neben Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Status auch Patientinnen mit pMMR/MSS (Mismatch-Reparatur-Profizienz/Mikrosatellitenstabilität)-Status und damit alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom.</p> <p>Die im Dossier präsentierte Evidenz der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie 213361 (RUBY) im neuen Anwendungsgebiet des pMMR/MSS-Endometriumkarzinoms vergleicht Dostarlimab in Kombination mit CP mit einer alleinigen Therapie mit CP. Dabei führt Dostarlimab in Kombination mit CP zu einem klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben und zögert zusätzlich den Krankheitsprogress bei betroffenen Patientinnen deutlich hinaus.</p> <p>Die Studie RUBY zeigt, dass das Sterberisiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit CP im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit CP zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (22.09.2023) für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-</p>	<p>noch laufenden, doppelblinden Phase-III-Studie RUBY vor, in der Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab gegenüber Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endometriumkarzinom um 21 % reduziert war (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,602; 1,044]; p = 0,0986). Die mediane Überlebenszeit war im Dostarlimab-Arm mit 34,0 Monaten gegenüber der medianen Überlebenszeit von 27,0 Monaten im Kontrollarm verlängert. Diese Verlängerung der Überlebenszeit um 7 Monate ist als klinisch relevanter Überlebensvorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit CP zu werten (³Ellis, et al., 2014).</p> <p>In der Gesamt-Population der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bzw. pMMR/MSS-Status war das Risiko zu Versterben im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit CP um 31 % mit statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz reduziert (HR [95 %-KI: 0,69 [0,539; 0,890]; p = 0,0039). Die mediane Überlebenszeit war im Dostarlimab-Arm um 16,4 Monate deutlich verlängert im Vergleich zum Kontrollarm (44,6 Monate vs. 28,2 Monate).</p> <p>Die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit CP zeichnet sich insgesamt durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. Hervorzuheben ist, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Dostarlimab in Kombination mit CP in der Studie RUBY im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit CP nicht negativ auf die patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Krankheitssymptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auswirkt.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Patientinnen stellen Dostarlimab und die weiteren in den letzten Monaten zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser primären Therapiesituation wichtige neue Therapieoptionen dar und entsprechen nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard (⁴G-BA, 2025;⁵G-BA, 2025). Daher hat der G-BA Durvalumab in Kombination mit CP, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als neue zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die vorliegende Nutzenbewertung von Dostarlimab festgelegt. Vor dem Hintergrund, dass diese Kombination während der Durchführung der Studie RUBY selbst noch in der klinischen Prüfung war, ist ein Vergleich gegenüber der nun durch den G-BA neu festgelegten zVT an dieser Stelle nicht möglich und es wird im Folgenden lediglich auf die Anpassung der Jahrestherapiekosten eingegangen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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>Jahrestherapiekosten der vom G-BA festgelegten zVT</p> <p>Der G-BA hat in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom in der vorliegenden Nutzenbewertung Durvalumab in Kombination mit CP, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib als zVT festgelegt. Da diese zVT nicht Grundlage des ursprünglich eingereichten Nutzendossiers war, werden im Folgenden die notwendigen Anpassungen der Jahrestherapiekosten dargestellt.</p> <p>Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT geben den Stand der deutschen Lauer-Taxe zum 15.03.2025 wieder. Dargestellt sind die aktuellen Apothekenabgabepreise (Taxe-VK) sowie die Kosten pro Packung abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde ebenfalls der Lauer-Taxe mit Stand 15.03.2025</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10 ff.:</p> <p>2.4 Therapiekosten</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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>entnommen. Für den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wurde der gemäß § 130 Absatz 1 SGB V gültige Rabatt von 1,77 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen berücksichtigt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung beachtet.</p> <p>Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen von JEMPERLI, CARBOPLATIN BENDALIS 10 mg/ml, AXITAXEL 6 mg/ml, IMFINZI 50 mg/ml und LYNPARZA 150 mg wurden zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen identifiziert (¹GSK, 2025;⁶Bendalis, 2023;⁷Axionovo, 2020;⁸AstraZeneca, 2025;⁹AstraZeneca, 2024). Dabei werden nur Kosten herangezogen, die direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT in Zusammenhang stehen. Entsprechend der derzeitigen Beschlusspraxis des G-BA werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die regelhaft entsprechend der jeweiligen Fachinformation sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT anfallen, nicht beachtet.</p>	<p>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).</p> <p>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)⁴, des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg), des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre) und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl).</p> <p>Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</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>

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 der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung/Zyklus pro Jahr ermittelt.</p> <p>Insgesamt ergeben sich für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit CP, gefolgt von Dostarlimab Gesamtkosten von</p> <ul style="list-style-type: none"> • 84.934,79 € im 1. Jahr und • 75.745,33 € in den Folgejahren. <p>Demgegenüber stehen für eine Therapie mit der zVT Durvalumab in Kombination mit CP, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib Gesamtkosten von</p> <ul style="list-style-type: none"> • 126.587,81 € – 130.138,23 € <p>Eine ausführliche Darstellung der Jahrestherapiekosten befindet sich in dem mit dieser Stellungnahme eingereichten Anhang (¹⁰GSK, 2025; ¹¹GSK, 2025).</p>	<p>– <u>der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> – <u>des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <table border="1" data-bbox="1205 671 1960 1342"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Behandlungsmodus</th> <th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> <th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</td> </tr> <tr> <td>Dostarlimab</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Erhaltungstherapie mit Dostarlimab</td> </tr> <tr> <td>Dostarlimab</td> <td>1 x alle 42 Tage</td> <td>5,7</td> <td>1</td> <td>5,7</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>4 – 6</td> <td>1</td> <td>4 – 6</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>4 – 6</td> <td>1</td> <td>4 – 6</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>1 x alle 21 Tage</td> <td>4 – 6</td> <td>1</td> <td>4 – 6</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td>1 x alle 28 Tage</td> <td>8,5 – 10,0</td> <td>1</td> <td>8,5 – 10,0</td> </tr> <tr> <td>Olaparib</td> <td>kontinuierlich, 2 x täglich</td> <td>239,0 – 281,0</td> <td>1</td> <td>239,0 – 281,0</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel					Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					Dostarlimab	1 x alle 21 Tage	6	1	6	Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6	Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6	Erhaltungstherapie mit Dostarlimab					Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7	Zweckmäßige Vergleichstherapie					Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					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	Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib					Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0	Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr																																																																														
Zu bewertendes Arzneimittel																																																																																		
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel																																																																																		
Dostarlimab	1 x alle 21 Tage	6	1	6																																																																														
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6																																																																														
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6																																																																														
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab																																																																																		
Dostarlimab	1 x alle 42 Tage	5,7	1	5,7																																																																														
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																																																																		
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel																																																																																		
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																																																																														
Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib																																																																																		
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0																																																																														
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0																																																																														

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Verbrauch:</u> <u>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung</u> <u>- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,</u> <u>- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u>

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					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Dostarlimab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	6	6 x 500 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Erhaltungstherapie mit Dostarlimab					
Dostarlimab	1 000 mg	1 000 mg	2 x 500 mg	5,7	11,4 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg oder AUC 6 = 764,3 mg	637 mg – 764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	4 – 6	4 x 300 mg + 4 x 30 mg – 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	8, 5 – 10,0	25,5 x 500 mg – 30 x 500 mg
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 – 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 mg

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

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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)																																																																																																											
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Bezeichnung der Therapie</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Packungsgröße</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Kosten (Apotheken abgabepreis)</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rabatt § 130 SGB V</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rabatt § 130a SGB V</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Dostarlimab 500 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>4 557,80 €</td> <td>1,77 €</td> <td>257,00 €</td> <td>4 299,03 €</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin 600 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>300,84 €</td> <td>1,77 €</td> <td>13,74 €</td> <td>285,33 €</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin 50 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>34,66 €</td> <td>1,77 €</td> <td>1,11 €</td> <td>31,78 €</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel 30 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>94,76 €</td> <td>1,77 €</td> <td>3,96 €</td> <td>89,03 €</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel 300 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>845,77 €</td> <td>1,77 €</td> <td>39,60 €</td> <td>804,40 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin 600 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>300,84 €</td> <td>1,77 €</td> <td>13,74 €</td> <td>285,33 €</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin 150 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>83,06 €</td> <td>1,77 €</td> <td>3,40 €</td> <td>77,89 €</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin 50 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>34,66 €</td> <td>1,77 €</td> <td>1,11 €</td> <td>31,78 €</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab 500 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>2 105,19 €</td> <td>1,77 €</td> <td>116,94 €</td> <td>1 986,48 €</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab 120 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>518,21 €</td> <td>1,77 €</td> <td>28,06 €</td> <td>488,38 €</td> </tr> <tr> <td>Olaparib 150 mg</td> <td>112 FTA</td> <td>4 763,36 €</td> <td>1,77 €</td> <td>268,74 €</td> <td>4 492,85 €</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel 30 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>94,76 €</td> <td>1,77 €</td> <td>3,96 €</td> <td>89,03 €</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel 300 mg</td> <td>1 IFK</td> <td>845,77 €</td> <td>1,77 €</td> <td>39,60 €</td> <td>804,40 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Abkürzungen FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2025</p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</p>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Dostarlimab 500 mg	1 IFK	4 557,80 €	1,77 €	257,00 €	4 299,03 €	Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €	Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €	Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €	Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €	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 €	Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €	Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €	Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €	Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €	Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €	Abkürzungen FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																																																																																								
Zu bewertendes Arzneimittel																																																																																																													
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	4 557,80 €	1,77 €	257,00 €	4 299,03 €																																																																																																								
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €																																																																																																								
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €																																																																																																								
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €																																																																																																								
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €																																																																																																								
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 €																																																																																																								
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €																																																																																																								
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €																																																																																																								
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €																																																																																																								
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €																																																																																																								
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €																																																																																																								
Abkürzungen FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat																																																																																																													

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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>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.</p> <p>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.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p><u>Sonstige GKV-Leistungen:</u></p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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>Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.</p> <p>Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.</p>

Literaturverzeichnis

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2025. 2025 [03.06.2025]. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf.
2. G-BA GB. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Beschlusstext 2024 [04.06.2025]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6664/2024-06-20-AM-RL-XII_Dostarlimab_D-996_BAnz.pdf.
3. Ellis LM; Bernstein DS; Voest EE; Berlin JD; Sargent D; Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014; 32(12): 1277-80.
4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) 2025 [04.06.2025]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7206/2025-05-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1129.pdf.
5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib) 2025 [04.06.2025]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7073/2025-02-20_AM-RL-XII-XIIa_Durvalumab_D-1096_BAnz.pdf.
6. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023. 2023.
7. Axionovo. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 02/2020. 2020 [03.06.2025]. Available from: https://www.axionovo.de/axios/Downloads/Gebrauchsinformationen/Gebrauchsinformation_axitaxel_0.pdf.

8. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 03/2025 2025 [21.03.2025]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022230/imfinzi-r-50-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
9. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza® 100 mg Filmtabletten, Lynparza® 150 mg Filmtabletten, Stand: 08/2024 2024 [03.06.2025]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021996>.
10. GSK, GlaxoSmithKline. Anpassung der zVT gemäß Nutzenbewertung vom 15.05.2025 – Kosten der Therapie für die GKV. 2025.
11. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung der Jahrestherapiekosten JEMPERLI – Aktualisierung der zVT 2025.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	03. Juni 2025
Stellungnahme zu	Dostarlimab/Jemperli (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1155
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie 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.“• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“• „Lenvima® ist in Kombination mit Pembrolizumab 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, angezeigt.“ (Eisai 2025) <p>Das für diese Stellungnahme relevante Anwendungsgebiet von Jemperli lautet:</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“ (GSK 2025)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Dostarlimab/Jemperli im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC) 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)
S. II.6 ff.	<p>In Teil II seines Berichts Nr. 2008 (A25-24) (IQWiG 2025) stellt das IQWiG die vom Hersteller vorgenommene Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation für Dostarlimab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Basierend auf den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 864 bis 3364 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu aus, dass einzelne Herleitungsschritte, die der Hersteller zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation heranzieht, mit Unsicherheit behaftet sind. Laut IQWiG bewegt sich die vom Hersteller angegebene Spanne in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, wobei der Berechnung der Obergrenze ein Maximalansatz zugrunde liegt. In Bezug auf den Maximalansatz führt das IQWiG weiter aus, dass der Hersteller für die obere Grenze davon ausgeht, dass alle in Schritt 3 berücksichtigten Patientinnen (Anteilswert 100%) eine systemische Therapie erhalten können, obwohl darin auch Patientinnen enthalten sind, für die lokale Therapieoptionen und keine systemischen Therapien infrage kommen.</p> <p>Im nachfolgenden Teil des Berichts wird eine Einordnung im Vergleich zu den bisherigen Verfahren in dieser Indikation</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9:</p> <p><u>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen des Beschlusses zu Durvalumab (Patientinnen mit pMMR, Beschluss vom 20. Februar 2025)² zugrunde gelegt.</p> <p>Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgenommen. Dabei bezieht sich das IQWiG auf ein früheres Verfahren aus dem Jahr 2024 zu Durvalumab (IQWiG 2024) (989 bis 1811 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation).</p> <p>In dem genannten Verfahren zu Durvalumab hat der Hersteller in Schritt 3 (Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt) basierend auf einer Publikation von Parker et al einen Anteilswert von 91% herangezogen. Auch dieser Wert ist laut IQWiG aufgrund der niedrigen Rücklaufquote der zitierten Umfrage sowie der darin enthaltenen Patientengruppe (unterschiedliche Stadien der Patientinnen in der Umfrage im Vergleich zur Patientengruppe in der Nutzenbewertung für Durvalumab) mit Unsicherheit behaftet.</p> <p>Die Untergrenze aus den Verfahren zu Dostarlimab und Durvalumab ist vergleichbar. Die vom Hersteller von Dostarlimab gewählte Obergrenze ist hingegen deutlich höher als die vom Hersteller von Durvalumab gewählte. Das IQWiG führt hierzu aus, dass die höhere Obergrenze insbesondere auf den höheren Anteilswert von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in Stadium III oder IV zurückzuführen ist (anderer Berechnungsansatz in Schritt 2a1) sowie auf die Annahme, dass 100 % der Patientinnen für eine systemische Therapie infrage kommen (anderer angenommener Anteilswert in Schritt 3).</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie oben beschrieben äußert das IQWiG im vorliegenden Verfahren zu Dostarlimab Kritik an der Herleitung der GKV-Zielpopulation und spricht bezüglich der Obergrenze von einem Maximalansatz. Dabei geht jedoch offensichtlich nicht von einer Überschätzung aus, da es die vom Hersteller berechnete Spanne übernimmt. Das IQWiG benennt einige Unsicherheiten in den Berechnungsschritten, führt jedoch nicht aus, welche Vorgehensweise als Alternative zu empfehlen und welche Datengrundlage dabei heranzuziehen wäre.</p> <p>Eisai bittet den G-BA dies bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Eisai (2025). Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand April 2025.
2. GSK (2025). Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2025.
3. IQWiG (2024). Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1096.pdf, abgerufen am: 03.06.2025.
4. IQWiG (2025). Dostarlimab (Endometriumkarzinom, pMMR) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8470/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dostarlimab_D-1155.pdf, abgerufen am: 03.06.2025.

5.3 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH

Datum	06. Juni 2025
Stellungnahme zu	Dostarlimab/Jemperli, D-1155
Stellungnahme von	<i>Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers erlaubt keine angemessene Datenpräsentation im Dossier und verwehrt dem IQWiG eine erfolgreiche initiale Nutzenbewertung.</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG beschreibt eine kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren wie folgt:</p> <p><i>„Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (11.02.2025) am 25.02.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. In seinem Dossier zieht der pU die im Rahmen der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die für eine systemische Therapie infrage kommen, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 22.12.2023 heran [Verweise]. Für diese Fragestellung bestand die damalige zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.“ (IQWiG 2025)</i></p> <p>Aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich nicht, aus welchem Anlass und in welcher Form der G-BA die zVT am 25.02.2025 angepasst hat. Die vom pU im Dossier ausgeführte zVT wurde nicht einmal 14 Monate vor Dossier-Einreichung vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 22.12.2023 bestätigt. Nachträglich, in Kenntnisnahme der Dossier-Inhalte, hat der G-BA die zVT aktualisiert, ohne dem pU, dem IQWiG noch den stellungnehmenden Sachverständigen wie den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen keine Empfehlungen vor, welche den pMMR-Status explizit berücksichtigen. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß diesen Empfehlungen 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>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit weder Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR noch unabhängig vom MMR-Status vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachgesellschaften oder anderen Beteiligten die Chance zu gewähren, die für ihn relevante Datenlage zVT zu bewerten.</p> <p>Während wir die Immuntherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard inhaltlich sehr begrüßen, ist eine sofortige und sogar retrospektive Anpassung der Evidenzpräsentation im Dossier für den pharmazeutischen Unternehmer nicht umsetzbar.</p> <p>Dies führt dann zwangsläufig zu einer Nicht-Bewertbarkeit der mühsam aufbereiteten Daten, und verwehrt dem IQWiG eine Bewertung der relevanten klinischen Daten.</p> <p>Außerdem wird den weiteren Stellungnahmeberechtigten – wie medizinischen Gesellschaften und anderen Stakeholdern – eine Einsicht in die vom G-BA als relevant erachteten Daten verwehrt, so dass sachgerechte Stellungnahmen nicht möglich sind.</p> <p>Fazit: Stemline äußert die Bitte, solche Änderungen rechtzeitig mit dem pharmazeutischen Unternehmer zu teilen, um adäquate Analysen und die Präsentation der Daten im Dossier zu ermöglichen. Eine Alternative wäre eine Berücksichtigung der vorhandenen Daten als valide in der Nutzenbewertung, zumindest bei zVT-Änderung nach Einreichung des Dossiers. Dies insbesondere, wenn diese vom pharmazeutischen Unternehmen auf Grundlage einer G-BA-Beratung generiert oder angepasst wurden.</p>	<p>Mit Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab für Patientinnen unabhängig vom MMR-Status), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber, zum Teil noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen für Patientinnen mit pMMR zur Verfügung (Zulassungen von Pembrolizumab am 21.10.2024, Durvalumab am 26.07.2024 und Olaparib am 12.08.2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die Behandlungsregime mit den verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender 7 Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20.02.2025).</p>

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom unabhängig vom MMR-Status liegt darüber hinaus eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab vor. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass weder ein Zusatznutzen für Patientinnen mit dMMR (Patientengruppe a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, noch für Patientinnen mit pMMR (Patientengruppe b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, belegt ist (Beschluss vom 15.05.2025).</p> <p>Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21. Oktober 2024). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss bestimmt. [...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Keine weiteren spezifischen Aspekte

Literaturverzeichnis

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025 Dostarlimab (Endometriumkarzinom, pMMR), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A25-24 Version: 1.0 Stand: 13.05.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2008 DOI: 10.60584/A25-24, online abgerufen am 02.06.2025 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1175/#nutzenbewertung>

5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Dostarlimab (Jemperli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Dostarlimab (Jemperli) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel ist unter anderem zugelassen zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt, davon mit pMMR/MSS-Status. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und begründet dies mit den sich aus der vorgelegten randomisierten, doppelblinden Studie ergebenden Vorteile.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Datum	5. Juni 2025
Stellungnahme zu	Dostarlimab
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Dostarlimab (Jemperli®) ergänzt das Verfahren 2024-01-01-D-996, ebenfalls beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. Dostarlimab ist ein PD-L1-Inhibitor und wurde bereits in der Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bewertet. Jetzt wurde die Zulassung erweitert auf die Gesamtindikation, d. h. um die Population der Patientinnen ohne DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR). 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 Dostarlimab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Population</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pMMR</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab / Olaparib</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA		pU		IQWiG		Population	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	pMMR	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab / Olaparib	gering	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		pU		IQWiG																			
Population	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
pMMR	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab / Olaparib	gering	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf. Zwischenzeitlich wurde auch Pembrolizumab in der erweiterten Indikation ohne Restriktion nach dem MMR-Status zugelassen. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist RUBY, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrllierte Phase-III-Studie. Bewertet hier die Subpopulation der Patientinnen mit pMMR. • Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel / Dostarlimab führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Sie führte auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten, dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. • Im Dossier des pU scheint eine vollständige und aktuelle Auflistung der Folgetherapien im Progress zu fehlen. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Dostarlimab signifikant gesteigert. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil von Dostarlimab. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dostarlimab auf der Basis der <u>gesamten</u> Zulassungsstudie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Kombinationschemotherapie verbessert die Prognose auch bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms und pMMR.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) liegen nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.																	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Standard beim primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom oder im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise durch den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel deutlich verändert und erweitert.</p> <p>Grundsätzlich ist die Operation eine Option. Die S3 Leitlinie empfiehlt diese Option mit einer ‚kann‘-Empfehlung, wenn die komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar erscheint und es keine Hinweise auf Fernmetastasen gibt [2].</p> <p>Früherer Standard der systemischen Therapie für alle Chemotherapie-geeigneten Patientinnen war die alleinige Gabe von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m²) (TC) 6x alle 3 Wochen [3]. Die Wirksamkeit wird durch die Kombination mit unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren signifikant gesteigert [4-7], bei pMMR-Patientinnen auch durch die Kombination eines CPI mit Olaparib [5].</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel</p> <table border="1" data-bbox="163 1114 1379 1396"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dossier [4]</td> <td>primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Placebo</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab gefolgt von</td> <td>494</td> <td></td> <td></td> <td>28,2 vs 44,6⁸ 0,69 p = 0,0039</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	Dossier [4]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab gefolgt von	494			28,2 vs 44,6 ⁸ 0,69 p = 0,0039	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)										
Dossier [4]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab gefolgt von	494			28,2 vs 44,6 ⁸ 0,69 p = 0,0039										

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
			Erhaltung mit Dostarlimab				
Dossier [4]	pMMR			376	7,9 vs 9,9 0,76 ⁷ p = 0,0177	27,0 vs 34,0 0,79 (0,62–1,044) p = 0,0986	
	dMMR			118	61,5 vs 71,7 0,63 n. s. ⁸ p < 0,0001	7,7 vs n.e. ⁶ 0,3 p = 0,0033	
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der frühere Standard in der Therapie dieser Patientinnen war die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Nach den Zulassungen von Durvalumab und Pembrolizumab hat sich der Standard geändert. Wir halten einen Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren und bei pMMR-Patientinnen mit Olaparib für sinnvoll.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <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>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.</p> <p>Darüber hinaus wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, eine Konkretisierung der Patientengruppe vorgenommen:</p> <p>Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen keine Empfehlungen vor, welche den pMMR-Status explizit berücksichtigen. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß diesen Empfehlungen 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>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit weder Empfehlungen für Patientinnen mit einem</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endometriumkarzinom mit dMMR noch unabhängig vom MMR-Status vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab für Patientinnen unabhängig vom MMR-Status), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber, zum Teil noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen für Patientinnen mit pMMR zur Verfügung (Zulassungen von Pembrolizumab am 21.10.2024, Durvalumab am 26.07.2024 und Olaparib am 12.08.2024).</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsregime mit den verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender 7 Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20.02.2025).</p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom unabhängig vom MMR-Status liegt darüber hinaus eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab vor. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass weder ein Zusatznutzen für Patientinnen mit dMMR (Patientengruppe a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, noch für Patientinnen mit pMMR (Patientengruppe b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, belegt ist (Beschluss vom 15.05.2025).</p> <p>Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21. Oktober 2024). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen –</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss bestimmt. [...]
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie RUBY. Diese nahm alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom auf. In diesem Verfahren beschränkt sich die frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit pMMR/MSS.</p> <p>Primäre Endpunkte von RUBY waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 28. 9. 2022, eine zweite Interimsanalyse am 22. 9. 2023.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Dostarlimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RUBY vorgelegt.</p> <p>Die Studie Ruby ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab mit Placebo in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen, unabhängig vom MMR-Status, mit fortgeschrittenem (Stadium III, IVA oder IVB) oder rezidiviertem Endometriumkarzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung bzw. für das Rezidiv erhalten haben und deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies. Bei Patientinnen im rezidivierten Stadium musste es sich um das 1. Rezidiv handeln.</p> <p>Insgesamt wurden 494 Patientinnen eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR vor. Diese umfasst 376 Patientinnen, davon 192 im Interventionsarm und 184 im Vergleichsarm.</p> <p>Die noch laufende Studie wurde im Juli 2019 begonnen und wird an 169 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 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 Gesamtüberlebenszeit war einer der koprimären Endpunkte von RUBY.</p> <p>Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie und die Erhaltungstherapie führten zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7,0 Monate und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Moanten um 12,0 %. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.</p> <p>Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen. Durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren im Rezidiv kann der Einfluss von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der koprimary Endpunkte von RUBY. Dostarlimab führte zur signifikanten Verbesserung (HR 0,76; Median 2 Monate). Der Effekt von Dostarlimab ist nachhaltig.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate wird im Dossier nicht aufgeführt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-EN24 erhoben. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Dostarlimab mit 70,5% höher als im Placebo-Arm mit 59,8%. Publierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [4]</i></p> <table border="1" data-bbox="286 831 1391 1372"> <thead> <tr> <th>Side Effect</th> <th>Dostarlimab (n = 241)</th> <th>Placebo (n=246)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatigue</td> <td>125 (51.9)</td> <td>134 (54.5)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>129 (53.5)</td> <td>123 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>130 (53.9)</td> <td>113 (45.9)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>106 (44.0)</td> <td>101 (41.1)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>91 (37.8)</td> <td>104 (42.3)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>86 (35.7)</td> <td>86 (35.0)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>83 (34.4)</td> <td>88 (35.8)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>75 (31.1)</td> <td>71 (28.9)</td> </tr> <tr> <td>Myalgia</td> <td>63 (26.1)</td> <td>68 (27.6)</td> </tr> </tbody> </table>	Side Effect	Dostarlimab (n = 241)	Placebo (n=246)	Fatigue	125 (51.9)	134 (54.5)	Alopecia	129 (53.5)	123 (50.0)	Nausea	130 (53.9)	113 (45.9)	Peripheral neuropathy	106 (44.0)	101 (41.1)	Anemia	91 (37.8)	104 (42.3)	Arthralgia	86 (35.7)	86 (35.0)	Constipation	83 (34.4)	88 (35.8)	Diarrhea	75 (31.1)	71 (28.9)	Myalgia	63 (26.1)	68 (27.6)	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Daten der Studie RUBY sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib). Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab vor. Ein Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ist daher nicht belegt.</p>
Side Effect	Dostarlimab (n = 241)	Placebo (n=246)																														
Fatigue	125 (51.9)	134 (54.5)																														
Alopecia	129 (53.5)	123 (50.0)																														
Nausea	130 (53.9)	113 (45.9)																														
Peripheral neuropathy	106 (44.0)	101 (41.1)																														
Anemia	91 (37.8)	104 (42.3)																														
Arthralgia	86 (35.7)	86 (35.0)																														
Constipation	83 (34.4)	88 (35.8)																														
Diarrhea	75 (31.1)	71 (28.9)																														
Myalgia	63 (26.1)	68 (27.6)																														

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypomagnesemia	52 (21.6)	70 (28.5)	
	Peripheral sensory neuropathy	51 (21.2)	47 (19.1)	
	Decreased appetite	52 (21.6)	43 (17.5)	
	Dyspnea	44 (18.3)	50 (20.3)	
	Rash	55 (22.8)	34 (13.8)	
	Grade ≥3 events occurring in >5% of patients in either group			
	Anemia	36 (14.9)	40 (16.3)	
	Neutropenia	23 (9.5)	23 (9.3)	
	Neutrophil count decreased	20 (8.3)	34 (13.8)	
	Lymphocyte count decreased	13 (5.4)	18 (7.3)	
	White-cell count decreased	16 (6.6)	13 (5.3)	
	Hypertension	17 (7.1)	8 (3.3)	
	Pulmonary embolism	12 (5.0)	12 (4.9)	
	Hypokalemia	12 (5.0)	9 (3.7)	
	Serious events occurring in >2% of patients in either group			
	Sepsis	8 (3.3)	1 (0.4)	
	Pulmonary embolism	6 (2.5)	5 (2.0)	

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>6 (2.5)</td> <td>2 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>5 (2.1)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Muscular weakness</td> <td>5 (2.1)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>3 (1.2)</td> <td>6 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>2 (0.8)</td> <td>6 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>3 (1.2)</td> <td>5 (2.0)</td> </tr> </table>	Pyrexia	6 (2.5)	2 (0.8)	Dyspnea	5 (2.1)	1 (0.4)	Muscular weakness	5 (2.1)	1 (0.4)	Anemia	3 (1.2)	6 (2.4)	Asthenia	2 (0.8)	6 (2.4)	Urinary tract infection	3 (1.2)	5 (2.0)			
Pyrexia	6 (2.5)	2 (0.8)																				
Dyspnea	5 (2.1)	1 (0.4)																				
Muscular weakness	5 (2.1)	1 (0.4)																				
Anemia	3 (1.2)	6 (2.4)																				
Asthenia	2 (0.8)	6 (2.4)																				
Urinary tract infection	3 (1.2)	5 (2.0)																				
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p>			<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>																		

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Dostarlimab wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 17 f.:</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> <p><u>– des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Dostarlimab (Jemperli); JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Dostarlimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Dostarlimab Gesamtstudienpopulation 4</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit beim Endometriumkarzinom. Initial wurde diese Beobachtung auf Karzinome mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), beschränkt. Später wurde deutlich, dass auch Pat. mit intakter DNS-Reparatur (pMMR) von Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren. Verstärkt werden kann dieser Effekt durch den PARP-Inhibitor Olaparib.</p> <p>Die hier vorliegende Nutzenbewertung von Dostarlimab bei Patientinnen mit pMMR/MSS ergänzt die vorherige Bewertung von Patientinnen mit dMMR/MSI-H.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.:</p> <p><u>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dostarlimab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend zeigt sich auch bei Patientinnen mit pMMR/MSS ein Vorteil zugunsten von Dostarlimab aufgrund einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und aufgrund einer deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die hierbei erreichte Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten mit einem um 12% höher liegenden Plateau ist klinisch relevant.</p> <p>Die zwischenzeitlich vom G-BA bewerteten Daten zu Pembrolizumab in dieser Indikation unterstützen die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Endometriumkarzinom.</p> <p>Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Kombinationschemotherapie verbessert die Prognose auch bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms und pMMR.</p>	<p>„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“</p> <p>Vorliegend wird Dostarlimab in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR bewertet. Die Nutzenbewertung zu Patientinnen mit dMMR ist mit Beschluss vom 20. Juni 2024 erfolgt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patientinnen mit pMMR der noch laufenden, doppelblinden Phase-III-Studie RUBY vor, in der Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab gegenüber</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo verglichen wird.</p> <p>Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit pMMR, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 ff.:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM</u></p> <p>[...]</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie liegen keine Empfehlungen vor, welche den pMMR-Status explizit berücksichtigen. Es liegen Empfehlungen</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor, die unabhängig vom MMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß diesen Empfehlungen 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>Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit weder Empfehlungen für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR noch unabhängig vom MMR-Status vor.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen.</p> <p>Mit Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab für Patientinnen unabhängig vom MMR-Status), Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit Olaparib für Patientinnen mit pMMR) und Olaparib (als Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab nach Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit pMMR) stehen demgegenüber, zum Teil noch recht neue, zugelassene Behandlungsoptionen für Patientinnen mit pMMR zur Verfügung (Zulassungen von Pembrolizumab am 21.10.2024, Durvalumab am 26.07.2024 und Olaparib am 12.08.2024).</p> <p>Im Rahmen des Stimmnahmeverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass die Behandlungsregime mit den verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren nunmehr dem aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung entsprechen.</p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR liegen Nutzenbewertungen zu Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und zu Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vor.</p> <p>In beiden Nutzenbewertungen wurde für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt. Für Patientinnen mit rezidivierender 7 Erkrankung wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschlüsse jeweils vom 20.02.2025).</p> <p>Für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom unabhängig vom MMR-Status liegt darüber hinaus eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab vor. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass weder ein Zusatznutzen für Patientinnen mit dMMR (Patientengruppe a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, noch für Patientinnen mit pMMR (Patientengruppe b) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Durvalumab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGGG, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, belegt ist (Beschluss vom 15.05.2025).</p> <p>Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 21. Oktober 2024). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Gegenüberstellung der vorgenannten Behandlungsoptionen – Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib – für Patientinnen mit pMMR allein die Kombinationstherapie mit Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss bestimmt. [...]</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. 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](#)
5. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Pembrolizumab 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](#)
6. 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](#)
7. 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](#)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. Nat Med Mar 5, 2025. DOI: [10.1038/s41591-025-03566-1](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Dostarlimab (D-1155)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Juni 2025

von 13:57 Uhr bis 14:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GlaxoSmithKline)**:

Frau Gleißner

Herr Westermayer

Herr Dr. Tuffy

Frau Winkler

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dr. Hüber

Herr Dr. Link

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

Frau Deichmann

Frau Hofstetter

Beginn der Anhörung: 13:57 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit zwölfminütiger Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Zunächst einmal Entschuldigung, die vorherige Anhörung hat einige Minuten länger gedauert. Wir fahren jetzt fort mit Dostarlimab, hier konkret mit dem pMMR-Delta-Dossier. Es geht um das primär fortgeschrittene oder rezidierte Endometriumkarzinom mit pMMR und Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Wir hatten das dMMR bereits bewertet.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai dieses Jahres. Hierzu haben wir Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: Eisai und Menarini Stemline Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline müssten anwesend sein Frau Gleißner, Herr Westermayer, Herr Dr. Tuffy und Frau Winkler, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für Eisai Frau Dr. Hüber und Herr Dr. Link sowie für Menarini Stemline Deutschland Frau Deichmann und Frau Hofstetter.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen. Dann stellen wir im Bedarfsfall die sich ergebenden Fragen. Wer macht das für GSK?

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Das übernehme gerne ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken, auch für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Ich möchte als erstes das GSK-Team vorstellen: Wir haben heute Herrn Liam Tuffy für die medizinische Abteilung dabei, Herrn Bernd Westermayer für die Biostatistik und Frau Hannah Winkler, die das Dossier seitens Market Access für GSK betreut hat. Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei GSK.

Worüber wollen wir heute sprechen? Sie haben es bereits angedeutet. Unser Thema heute ist die Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit einem pMMR Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation. Nachdem Dostarlimab letztes Jahr im Nutzenbewertungsprozess für die dMMR-Population einen erheblichen Zusatznutzen zeigen konnte, wurde im Januar die Indikation erweitert.

Dostarlimab ist nun biomarkerunabhängig für die primäre Therapiesituation des Endometriumkarzinoms zugelassen. Folglich steht noch die Nutzenbewertung für die pMMR-Indikation aus, um die es heute gehen soll. Neben Dostarlimab wurden in den vergangenen Monaten weitere neue Therapieoptionen für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR Endometriumkarzinom zugelassen. Eine davon spiegelt sich direkt in der Benennung der zVT wider. Hier legt der G-BA im vorliegenden Verfahren nach Einreichung unseres Dossiers die Kombination aus Durvalumab und Olaparib als neue zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Wir begrüßen es sehr, dass für die Versorgung der Patientinnen nun diese neuen Optionen zur Verfügung stehen und die aktuelle Versorgungssituation auch in der Bestimmung der zVT abgebildet ist. Da aber die Kombination zum Zeitpunkt der Durchführung unserer RUBY-Studie selbst noch nicht zugelassen war, liegen keine vergleichenden Daten zur neuen zVT vor.

In der RUBY-Studie zeigt Dostarlimab im Vergleich zur Kontrollgruppe einen klinisch relevanten Vorteil von sieben Monaten im Gesamtüberleben. Zusätzlich zögert Dostarlimab den Krankheitsprogress bei betroffenen Patienten deutlich hinaus. Diese Vorteile gehen mit dem bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil einher, das zugleich die Lebensqualität der Patientinnen nicht beeinträchtigt. Angesichts dieser positiven Ergebnisse freuen wir uns, dass den Patientinnen mit Dostarlimab eine weitere wichtige Option in der Therapielandschaft zur Behandlung des pMMR-Endometriumkarzinoms zur Verfügung steht. – Wir sind nun gerne bereit, das mit Ihnen zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese kurze Einführung. – Ich schaue in die Runde, Bänke, Patientenvertretung. Wer hat Fragen? – Herr Schmidt vom GKV-Spitzenverband.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben uns die Situation im Anwendungsgebiet dargelegt. Ihr Wirkstoff nicht der einzige neue Wirkstoff, der für die Patienten verfügbar ist. Wäre für Sie ein indirekter Vergleich infrage gekommen, um Evidenz für die Nutzenbewertung und darüber hinaus zur Verfügung zu stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Gleißner, bitte.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Ein indirekter Vergleich hat gewisse methodische Voraussetzungen. Wir haben mit verschiedenen Studien zu tun, die alle leichte methodische Unterschiede aufweisen. Deshalb haben wir hier von einem indirekten Vergleich abgesehen.

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

Herr Schmidt: Ja, gut. Ich glaube, das ist immer so, dass der indirekte Vergleich nicht das Nonplusultra ist, er wäre hier eine Möglichkeit gewesen, um überhaupt einen Vergleich vorzulegen. Wenn ich darf, habe ich noch eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Schmidt (GKV-SV): Wie wird die Situation unter den Immuncheckpoint-Inhibitoren eingeschätzt? Gibt es hier Unterschiede? Kann man irgendwie Vorrangstellungen erkennen? Wie hat sich die Versorgung im Anwendungsgebiet in der letzten Zeit entwickelt? Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit Herrn Professor Wörmann, danach Herr Grabowski. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das erst einmal allgemein beantworten. Die Grundfrage, die wir hier diskutieren, ist: Wie gut ist der Marker PD-1 und PD-L1 als Expression? Das ist die Geschichte, dass wir nicht davon ausgehen dürfen, dass jemand, der als negativ befundet ist, keinen Marker und keine eigene Immunantwort hat, sondern wir nehmen das nur als einen Parameter. Andere Marker wie Tumor Mutational Burden, die wir hier auch schon öfter diskutiert haben, sind auf keinen Fall besser. Deshalb sitzen wir jetzt auf diesem Marker PD-1/PD-L1. Wir sehen keine komplett lineare Beziehung zwischen Ansprechen von 0 bis irgendwie über 50. Trotzdem gibt es eine Art von Korrelation.

Deshalb war es auch mit dieser Substanz Dostarlimab so eindeutig, dass dabei so ein fast dramatisch positiver Effekt war, bei hoher Expression mit Mikrosatelliteninstabilität, also Reparaturmechanismusstörung. Hier sehen wir das im negativen Bereich nicht, aber an der Grenze der Signifikanz.

Ich glaube, die Frage, Herr Schmidt, die wir haben, ist: Sind Pembrolizumab und Dostarlimab identisch? Konkret ist die zusätzliche Frage: Welchen Zusatzeinfluss hat Olaparib, weil die andere Indikation das Olaparib mit drin hat. Das heißt, die Kombinationstherapie. Herr Grabowski darf mich gleich korrigieren. Es gibt keine eindeutige Tendenz, dass sich für das eine oder andere dieser Präparate eine Mehrheit bildet. Ich glaube, zu berücksichtigen ist: Olaparib hat die zusätzliche Wirksamkeit, aber auch ein anderes und durchaus relevantes Nebenwirkungsspektrum im Bereich der hämatologischen Toxizität. Ich kann noch kein eindeutiges Muster sehen. Die Frage haben Sie selbst gestellt. Idealerweise hätten wir eine große randomisierte Studie, in der dreiarzig genau diese Optionen miteinander verglichen werden. Die haben wir nicht.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Herr Wörmann, Herr Schmidt, wie Sie erwähnt haben, arbeiten wir mit diesen Substanzen beim Endometriumkarzinom schon seit längerer Zeit, das ist die Entwicklung. Das kann ich auch nur bestätigen. Abgesehen von den Markern, also PD-L1, MMR, sehe ich keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Checkpoint-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet?

Herr Schmidt (GKV-SV): Die Frage ist beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Weckwerth von der KBV, bitte.

Frau Weckwerth (KBV): Meine Frage zielt im Prinzip in die gleiche Richtung. Ich wollte noch einmal kurz abfragen, ob man etwas zum Stellenwert von Durvalumab und Olaparib im Anwendungsgebiet sagen kann, weil wir das aktuell als zVT bestimmt haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir das im Prinzip abgearbeitet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das beantworten, weil wir genau das diskutiert haben. Es hatte sich überlappt. Sie haben uns Ende letzten Jahres gefragt, was die zweckmäßige Vergleichstherapie sein sollte. Wir haben gesagt, Olaparib ist es für diese Gruppe, weil es diese zusätzliche offensichtliche Effektivität hat, bei denen die pMMR sind. Zwischenzeitlich haben wir mit Ihnen – ich glaube im März – Pembrolizumab diskutiert. Hätten Sie uns heute gefragt, würden wir eine andere zVT empfehlen, dann hätten wir Pembrolizumab mit draufgesetzt, weil die Wirksamkeit inzwischen deutlich ist.

Die Daten ähneln sich sehr, wenn Sie sich das anschauen. Grenzwertig ist der Vergleich der Verlängerung der Überlebenszeit. Der Unternehmer sagt sieben Monate, ja, das ist an der Grenze der Signifikanz. Pembrolizumab hat ähnliche Daten. Ich glaube, wir können es nicht genauer beantworten.

Vielleicht noch: Ein Punkt, der uns etwas irritiert hat, war: Zumindest wenn wir es richtig gesehen haben, sind die Folgetherapien hier im Dossier nicht wirklich transparent dargestellt worden. Wenn das wirklich so wäre, halten wir das für einen Nachteil. Wir finden es wichtig, gerade bei diesen wirksamen Therapien zu sehen, ob es kritisch ist, die Patienten ganz am Anfang schon damit zu behandeln oder ob man denselben Effekt auch erzielen könnte, wenn man es erst im Rezidiv macht. Vielleicht haben wir es nicht komplett gesehen, aber uns erschien das in diesem Punkt nicht vollständig zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Ich sehe keine. Frau Gleißner, Sie dürfen noch einmal zusammenfassen. Das war jetzt kurz und schmerzlos.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Wir haben uns kurz über die Versorgungssituation im Anwendungsgebiet, Biomarker als prädiktive Faktoren und die zVT-Frage unterhalten. Ich glaube, das fasst das Ganze ziemlich gut zusammen. – Vielen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Die zVT ist der entscheidende Punkt gewesen. Deshalb hat das nicht länger gedauert. Herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:10 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-338-z Dostarlimab

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

Dostarlimab

[in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Dostarlimab: Beschluss vom 20. Juni 2024 (dMMR/MSI-H)- Durvalumab: Beschluss vom 20. Februar 2025 (pMMR)- Durvalumab: Beschluss vom 20. Februar 2025 (dMMR)- Olaparib: Beschluss vom 20. Februar 2025 (pMMR)
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:	
Dostarlimab L01FF07 Jemperli	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Dostarlimab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.
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.
Monoklone Antikörper	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Dostarlimab L01FF07 Jemperli	JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	IMFINZI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: <ul style="list-style-type: none">– IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)– IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).
Olaparib L01XK01 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.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, angezeigt

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-338-z (Dostarlimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Januar 2025

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.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AK	Antikörper
CCB	Capecitabin
CI	Konfidenzintervall
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Strahlentherapie
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
GCSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalyse
MGA	Megestrolacetat
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteron /Medroxyprogersteronacetet
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
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

Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen

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 folgenden am 28.02.2024 und 10.10.2024. 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 1.153 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 4 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

Kim JH et al., 2024 [1].

Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to conduct a meta-analysis to investigate the impact and prognostic features affecting efficacy in the novel landscape of immune checkpoint inhibitors (ICI)s combined with standard cytotoxic chemotherapy in advanced or relapsed EC.

Methodik

Population:

- advanced or recurrent EC

Intervention:

- ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab).

Komparator:

- offen

Endpunkte:

- progression-free survival
- overall survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library databases published until 11 November 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (n=2.355)

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Trial	Type of immune checkpoint inhibitors	Publication year	Median age (range, year)		Median follow up (month)	Study design	No. of patients		Treatment setting	Proportion of dMMR	Proportion of Caucasian in overall population	Primary Endpoint
Colombo et al*	AtTEnd	Atezolizumab	2023	67 (30-89)	65 (30-89)	28.3	RCT	360	189	Advanced or Recurrent	22.8%	78.7%	PFS
Eskander et al	GY018	Pembrolizumab	2023	N/A	N/A	12 in dMMR 7.9 in pMMR	RCT	405	408		27.6%	74.0%	
Mirza et al	RUBY	Dostarlimab	2023	64 (41-81)	65 (28-85)	25.4	RCT	245	249		23.9%	76.9%	
Westin et al	DUO-E	Durvalumab	2023	64 (22-84)	64 (31-85)	15.4 12.6	RCT	238	241		19.8%	58.2%	

* (asterisks) refer to a study that reported the abstract and was presented at the latest congress of ESMO, ESGO.

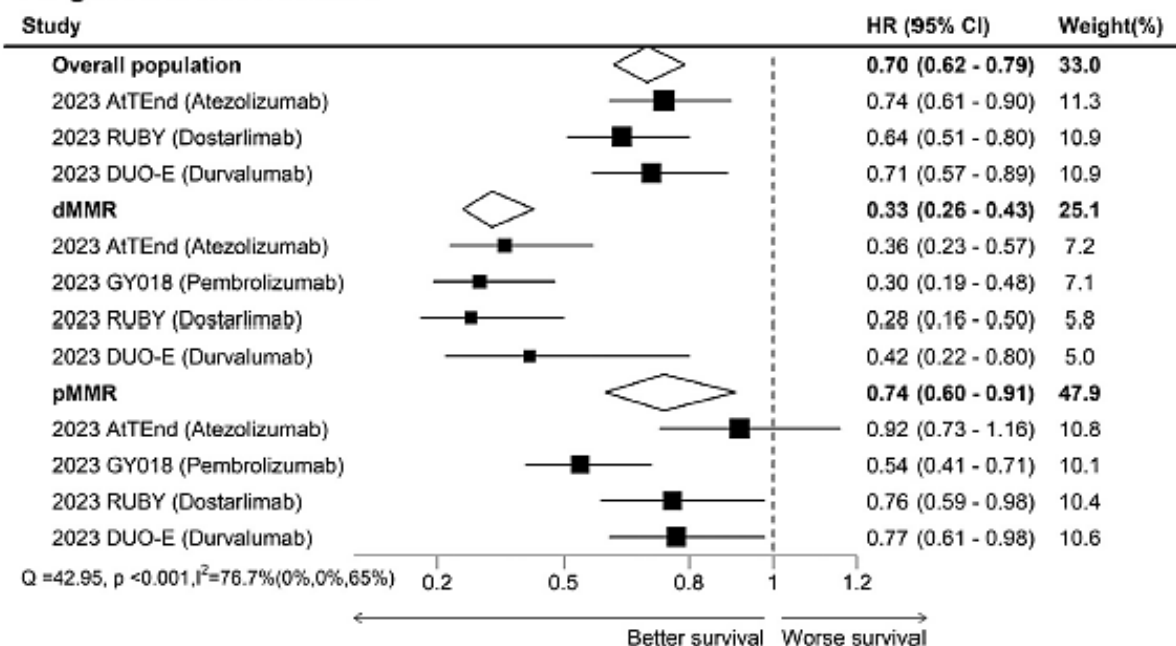
Qualität der Studien:

Study	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall
N. Colombo et al 2023, AtTEnd (Abstract only)	Low	Low	Low	Low	Some concern	Low
Eskander et al 2023, GY018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mirza et al 2023, RUBY	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Westin et al 2023, DUO-E	Low	Low	Low	Low	Low	Low

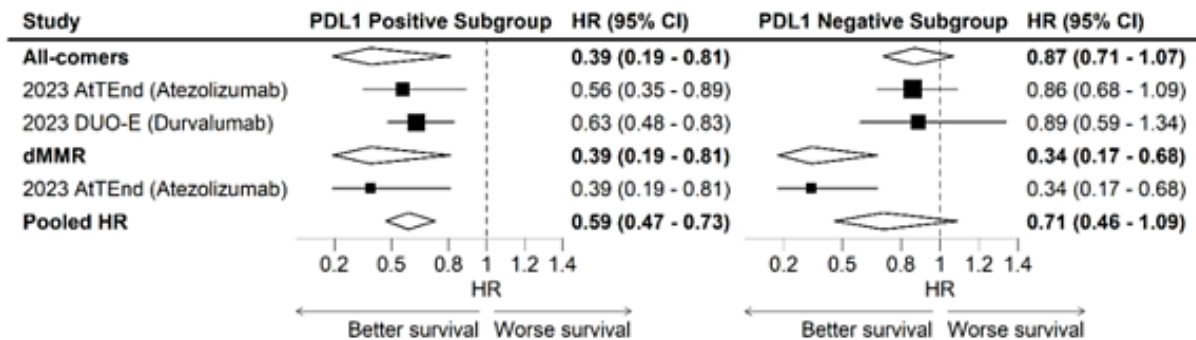
Studienergebnisse:

- PFS
 - In overall population, addition of ICIs to standard chemotherapy was associated with prolonged PFS (HR, 0.70; 95% CI, 0.62–0.79) and OS (HR, 0.75; 95% CI, 0.63–0.89).
 - In the forest plot with pooled HR, significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.26–0.43) and OS (HR, 0.37; 95% CI, 0.22–0.61) were observed in dMMR cohort compared to pMMR cohort (PFS, 0.74; 95% CI, 0.60–0.91; OS, HR, 0.86; 95% CI, 0.63–1.17).
 - In the subgroup analysis by MMR status, the forest plot with pooled HR significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.22–0.48) were observed in dMMR endometrioid cohort compared to dMMR non-endometrioid cohort (HR, 0.58; 95% CI, 0.14–2.34).

Progression-Free Survival



- In the forest plot with pooled HR, positive PDL1 subgroup was associated with significant benefit of PFS (HR, 0.39; 95% CI, 0.19–0.81) compared to negative PD-L1 subgroup (HR, 0.87; 95% CI, 0.71–1.07).



- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of race in the dMMR cohort. However, in the overall population, only the Caucasian cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.63; 95% CI, 0.54–0.72) compared with the non-Caucasian cohort (HR, 0.91; 95% CI, 0.67–1.24)

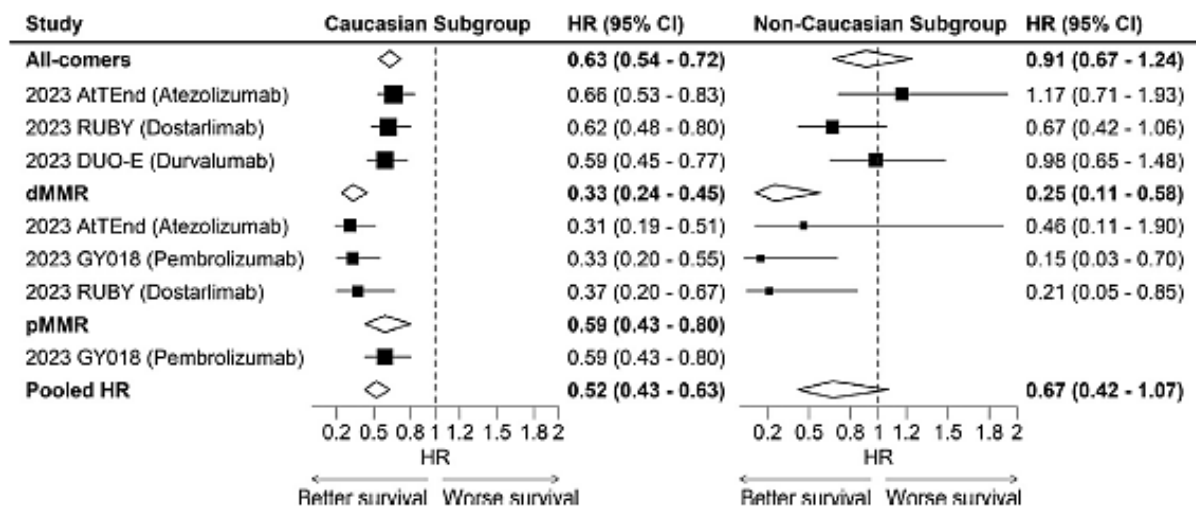
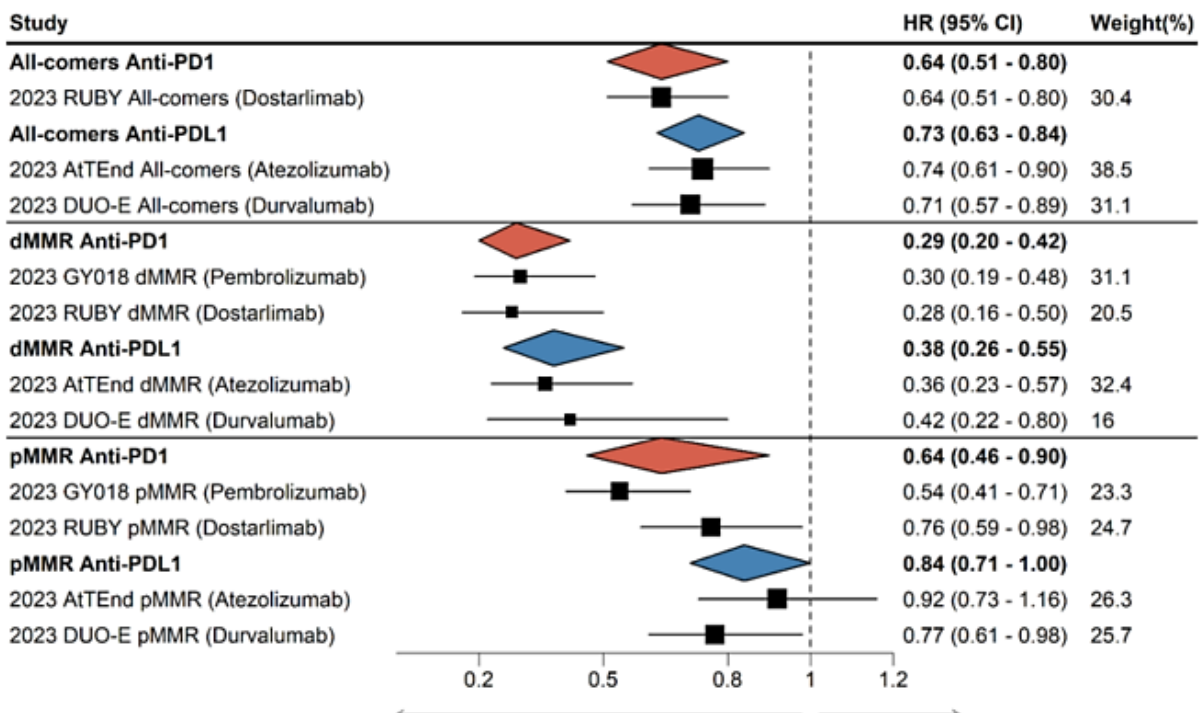


Fig. 3. Subgroup analysis for PFS by MMR status and race: A random-effect model.

- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of target of immune checkpoint inhibitor. However, in the pMMR population, only the Anti-PD-1 cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.64; 95% CI, 0.46–0.90) compared with the Anti-PD-L1 cohort (HR, 0.84; 95% CI, 0.71–1.00)

Supplementary figure 4. Subgroup meta-analysis for PFS by target of immune checkpoint inhibitor



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis comprising four trials enrolling a total of 2335 patients, we confirmed a clear and significant survival advantage in primary advanced or recurrent EC-when ICI is added to conventional platinum-based chemotherapy. The metaanalysis encompassed ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab). Patients with dMMR had a 67% lower risk of disease progression or death and a 63% lower risk of death at the addition of ICI to chemotherapy, whereas those with pMMR were associated with a 26% lower risk of disease progression. Additionally, a substantial PFS benefit was observed in patients with Caucasian race, endometrioid histology, and PD-L1 positivity when treated with ICIs in combination with platinum-based chemotherapy.

Kommentare zum Review

- Therapielinie nicht spezifiziert
- OS nicht dargestellt: Four trials reporting HR for PFS and three trials reporting OS according to MMR status were included in the analysis. At the time of trial presentation, not all included survival data reached maturity. The ratio of data maturity was 43% in the AtTEnd trial [14], 38% in the NRG-GY018 trial, 33% in the RUBY trial [6], and 28% in the DUO-E trial [8].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [2,3,4]

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 und Cochrane: 06. und 07.10.2022

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

8.1 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt und L1CAM-neg. oder nicht bestimmt sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	
8.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence 2	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, L1CAM positiv liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	
	[522]	
	Starker Konsens	
8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b, ohne POLE-Mutation oder Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie mit 3 oder 6 Zyklen (s. Statement 8.13) als Zusatz zur vaginalen Brachytherapie (s. Empfehlung Strahlentherapie) oder eine alleinige perkutane Strahlentherapie ohne Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[645] , [522]	
	Starker Konsens	
8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b oder Stadium pT2 (jeweils pN0) mit POLE-Mutation sollten keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im Stadium Ia ohne Myometriebefall kann zusätzlich zur fakultativen Brachytherapie oder perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B/O	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriebefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	
Level of Evidence 2	[621] , [646]	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom Typ1 und abnormem p53-Status in der Immunhistochemie (Typ-I-Endometriumkarzinome Stadium 1a oder höher, mit Infiltration in das Myometrium oder klarzelliges Endometriumkarzinom) sollten behandelt werden wie Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen.	
	Konsens	
8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten.	
Level of Evidence 2	[621] , [610] , [611] , [612]	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence 1	[621] , [522] , [645]	
	Starker Konsens	

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.	
Level of Evidence 2	[647] , [648] , [621]	
	Starker Konsens	

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[621] , [647] , [648]	
	Starker Konsens	

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

In der internationalen Post-Operative-Radition-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie führte bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [646]. In dieser Studie wurden Patientinnen (n = 660) mit High-Risk-EC untersucht. Etwa 45 % waren im Stadium III, 26 % im Stadium IIIC, also mit Lymphknotenmetastasen, 25 % der Patientinnen hatten ein seröses oder klarzelliges (Typ 2) EC und 32 % ein schlecht differenziertes (G3) endometrioides EC. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4 % (95 %-KI 77,2 – 85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie vs. 76,1 % (71,6 – 80,9) in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (HR: 0,7; 95 %-KI = 0,51 – 0,97; p = 0,034) (medianes Follow-up 72,6 Monate). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5 % (95 %-KI = 71,5 – 80,7) vs. 69,1 % (63,8 – 73,8; HR 0,7; 95 %-KI 0,52 – 0,94; p = 0,01). Bei den meisten Patientinnen waren Fernmetastasen die erste Manifestation eines Rezidivs. Sie traten bei 21,4 % der Frauen in der Chemo/Radiotherapiegruppe und in 29,1 % der Frauen in der Gruppe mit

alleiniger Strahlentherapie auf. In einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit EC im Stadium I und II fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Failure-free Survival durch die zusätzliche Chemotherapie. In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5 % (Stadium III; $p = 0,043$) und 71,4 vs. 52,8 % (seröse EC; $p = 0,037$) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4 % (Stadium III; $p = 0,011$) und 59,7 vs. 47 % (seröse EC; $p = 0,008$).

Nach 5 Jahren glichen sich die Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen an. Lediglich sensorische Neuropathien waren im Chemo/Radiotherapiearm häufiger. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die kombinierte Chemo/Radiotherapie, bestehend aus Beckenbestrahlung mit 2 simultanen Gaben von Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel Patientinnen mit serösem und/oder Stadium III EC empfohlen werden sollte. Dies inkludiert alle Patientinnen mit pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen, unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Primärtumors.

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [621]. Dies war nicht der Fall. 736 Patientinnen mit Hochrisiko-EC, davon > 97 % im Stadium III (50 % im Stadium IIIC1, 25 % Stadium IIIC2; 21 % serös oder klarzellig) wurden nach Operation entweder mit alleiniger Chemotherapie oder mit einer kombinierten Chemo/Radiotherapie analog der PORTEC-3-Studie adjuvant behandelt. Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten (IIIC2) wurde auch diese Region bestrahlt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59 % (95 %-KI = 53 – 64 %) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58 % (53 – 64 %) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90 %-KI 0,74 – 1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7 %; HR: 0,36; 95 %-KI = 0,16 – 0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20 %; HR: 0,43; 95 %-KI = 0,28 – 0,66). In der Gruppe mit Chemo/Radiotherapie waren allerdings Fernmetastasen häufiger als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (27 vs. 21 %; HR: 1,36; 95 %-KI = 1,00 – 1,86). Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden bei 58 % der Chemo/Radiotherapiegruppe und bei 63 % der Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie beobachtet. Die Hinzunahme der Strahlentherapie zur Chemotherapie verbesserte nicht das rezidivfreie Überleben. Es bleibt abzuwarten, ob in der weiteren Nachbeobachtungszeit die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben wird.

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

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

Die Interpretation dieser 3 Studien kann zur Formulierung klarer Handlungsempfehlungen dienen. Die GOG-249-Studie adressierte die Frage, ob „wenig“ Chemotherapie und eine vaginale Brachytherapie besser ist als eine externe Beckenbestrahlung, kombiniert mit einer fakultativen vaginalen Brachytherapie. Die GOG-258-Studie hingegen untersuchte, ob die Hinzunahme einer Bestrahlung zu einer Chemotherapie

bei fortgeschrittener Erkrankung von Vorteil ist. In der PORTEC-3-Studie sollte dahingegen untersucht werden, ob die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer Bestrahlung mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die PORTEC-3-Studie zeigt deutlich, dass die Hinzunahme einer Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung vor allem im Stadium III oder bei serösen EC eine signifikante und vor allem klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbringt.

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

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

Neue Daten von Nomura et al. und Miller et al. [647], [649] betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (mitGCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

Von besonderem Interesse für die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen waren die ersten retrospektiven Auswertungen der PORTEC-2-Studie und der PORTEC-3-Studie hinsichtlich des prädiktiven Wertes molekularer Subtypen. Wortmann et al. konnten anhand einer kombinierten molekularen und immunhistochemischen Profilierung des PORTEC-2-Kollektivs zeigen, dass Patientinnen mit ‚high-intermediate risk‘-EC (definiert als FIGO [1988] 1C G1/2 >60 Jahre oder FIGO [1988] 1B G3 >60 Jahre oder FIGO [1988] 2A – ausgenommen G3 mit tiefer Stromainvasion), bei denen der Nachweis eines Risikoprofils vorlag (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitierten [342]. Laut dieser Arbeit sollte daher umgekehrt bei Patientinnen mit "high-intermediate risk"-EC ohne Nachweis einer Risikokonstellation (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) lediglich eine adjuvante vaginale Brachytherapie erfolgen.

Leon-Castillo et al. untersuchten den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile) hinsichtlich des Therapieerfolges einer adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von 4 x Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen der PORTEC-3-Studie [359]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormen EC von der adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von Chemotherapie profitierten. Daher lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass bei Patientinnen mit serösem EC, Stadium FIGO III (inklusive pN1/2) oder bei ‚high-risk‘-Konstellation (FIGO 1A G3 mit LVSI, FIGO 1B G3, FIGO II, FIGO III, FIGO I-III mit seröser oder klarzelliger Histologie) lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormen molekularen Subtyps eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt werden sollte. Allerdings betonen die Autoren, dass auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen, der unvollständigen Erfassung der Gewebeproben und des retrospektiven Charakters der Analyse diese nur als hypothesengenerierend angesehen werden kann.

Einschränkend sollte deshalb bedacht werden, dass zur Frage des prädiktiven Wertes der molekularen Subtypen derzeit noch keine prospektiven Daten vorliegen. Die derzeit noch rekrutierende prospektiv-randsomisierte PORTEC-4a-Studie wird zeigen, ob eine kombinierte molekulare und immunhistochemische Risikoprofilierung bei Patientinnen mit high-intermediate risk-EC die Wahl zwischen Verzicht auf adjuvante Bestrahlung, adjuvanter Brachytherapie und adjuvanter perkutaner Bestrahlung verbessern kann [650]. Prospektive Studien, die den prädiktiven Nutzen der molekularen Klassifikation für die Therapieentscheidung bei high risk EC definieren könnten, existieren noch nicht.

Referenzen:

522. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2011;Cd003175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>

610. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1114-1126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397040/>

611. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-1285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/>

612. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(3):295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/>

621. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/>

645. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:Cd010681. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832785>

646. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. Eur J Radiol. 2013;82:e422-8

647. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):833-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896757/>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol. 2020;38:3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>

8.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinom

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Karzinom FIGO-Stadium I bis IV sollen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 und Carboplatin AUC 6 Tag 1, q21) erhalten.	
Level of Evidence 2	[651]	
	Starker Konsens	

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzinoms existierte bis vor kurzem nur eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Frauen. Von diesen hatten 44 (40 %) keine adjuvante Therapie, 23 (20 %) eine adjuvante Strahlentherapie, 29 (26 %) eine adjuvante Chemotherapie und 15

Frauen (14 %) eine Radiochemotherapie erhalten. Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres PFS als diejenigen, die nur eine Radiotherapie erhielten oder lediglich beobachtet wurden (HR = 0,28; CI = 0,12–0,64 im multivariaten Cox-Modell). 16 Patientinnen hatten die Kombination aus Cisplatin/Ifosfamid, 18 die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten [652]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [653] verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58–0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60–0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33–9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

In einer 2022 publizierten Phase III-Studie der GOG (GOG-0261) wurde bei 637 Frauen mit chemotherapie-naivem Karzinom des Uterus (n=536) oder Karzinom des Ovars (n=101) Carboplatin (AUC 6; d1, q21) und Paclitaxel (175 mg/m²; d1, q21) für 6-10 Zyklen gegen Ifosfamid (1,6 g/m²; d1-3, q21 + orales Mesna) und Paclitaxel (135 mg/m²; d1, q21) mit G-CSF-Unterstützung in jedem Zyklus geprüft [651]. Das mediane PFS betrug 16 vs. 12 Monate, das mediane OS betrug 37 vs. 29 Monate (mit Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel hinsichtlich PFS). Auch in den Subgruppen (ovarielles/uterines Karzinom; Stadium III; vorhergehende Strahlentherapie) zeigte sich durchgehend die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel).

Referenzen:

651. Powell M, Filiaci V, Hensley M, Huang H, Moore K, Tewari K, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):968-977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35007153/>

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens	
9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[689] , [690] , [691] , [33] , [692]	
	Starker Konsens	

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

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

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

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [33]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

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

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

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

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

Referenzen:

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

689. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
690. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>
691. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>
692. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):175-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>
693. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;120:185-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[697] , [220]	
	Starker Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[697] , [648]	
	Starker Konsens	

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

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [698]. In acht randomisierten

Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

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

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

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [648]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Referenzen

220. Endometriumcarcinom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>
 648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol. 2020;38:3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/697>. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003915. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

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

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence 2	[700] , [701]	
	Starker Konsens	
9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[702] , [363] , [703] , [704] , [705]	
	Starker Konsens	

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

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

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

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

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

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

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

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [700]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine 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)].

Allerdings erwies sich die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib als toxischer gegenüber der Therapie im Kontrollarm und erfordert offensichtlich insbesondere aufgrund der hohen Rate an Bluthochdruck und Diarrhö mit Gewichtsverlust ein aufwändiges Toxizitätsmanagement und eine sorgfältige Patientinnen-Selektion. Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 89 % der Frauen unter der Kombinationstherapie auf, am häufigsten Hypertonie. Die Abbruchrate betrug 33 %. Die KEYNOTE-775 Studie untersuchte Patientinnen mit mikrosatelliten- stabilem und -instabilem Endometriumkarzinom.

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

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

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

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums siehe Kapitel 8.

Referenzen

293. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3928-3935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
363. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
700. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981-2992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
701. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
702. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
703. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
704. Oaknin A, Tinker A, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766-1772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143/>
705. O'Malley D, Bariani G, Cassier P, Marabelle A, Hansen A, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2024) am 07.10.2024

#	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 Oct 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 07.10.2024

verwendete Suchfilter:

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

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

#	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

#	Suchfrage
	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 syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] 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 ("2019/10/01"[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])
9	Endometrial Neoplasms[mh]
10	#9 OR (#2 AND #3)
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
14	(#8) NOT (#13)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.10.2024

- 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. **Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, et al.** Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2024;187:85-91.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Evidenztabelle, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Evidenzbericht_3.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.

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

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-338-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	6. Februar 2025

Indikation
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Der Therapiestandard bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom hatte sich in den letzten Jahren geändert, in den letzten 2 Monaten nicht mehr. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, biologischer Faktoren und bei der Erhaltungstherapie des Ansprechens auf die Induktionstherapie. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Operabilität und keine Fernmetastasen: Operative Therapie- keine chirurgische Therapie indiziert:<ul style="list-style-type: none">- Carboplatin / Paclitaxel / Dostarlimab, gefolgt von Dostarlimab-Erhaltung- Carboplatin / Paclitaxel / Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab-Erhaltung- pMMR: Carboplatin / Paclitaxel / Durvalumab; bei Ansprechen gefolgt von Durvalumab / Olaparib (Erhaltung)- dMMR: Carboplatin / Paclitaxel / Durvalumab; bei Ansprechen gefolgt von Durvalumab (Erhaltung) <p>Darüber hinaus wirksam sind</p> <ul style="list-style-type: none">- ER+: Medroxyprogesteronazetat (MPA) oder Megestrolazetat (MAG)- HER2-Überexpression: Carboplatin / Paclitaxel / Trastuzumab (Off Label Use)- dMMR: Carboplatin / Paclitaxel / Atezolizumab (Off Label Use)

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Expertise in dieser Indikation (2024-B-261) nicht geändert.

Stand des Wissens

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen 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.

Der Standard beim primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom oder im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise durch den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel deutlich verändert und erweitert.

Grundsätzlich ist die Operation eine Option. Die S3 Leitlinie empfiehlt diese Option mit einer ‚kann‘-Empfehlung, wenn die komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar erscheint und es keine Hinweise auf Fernmetastasen gibt [2].

Bisheriger Standard der systemischen Therapie für alle Chemotherapie-geeigneten Patientinnen war die alleinige Gabe von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m²) (TC) 6x alle 3 Wochen [3]. Dieser Standard ist belegt durch die Phase 3 Studie Nr. 209 der U.S. amerikanischen „Gynecologic Oncology Group“ (GOG), die die non-inferiority dieses Schemas gegenüber dem bis dato geltenden Standard Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel/GCSF (TAP) belegte. Die Toxizität von TC war deutlich geringer als die von TAP. Von den 1.381 rekrutierten Patientinnen hatten 362 ein Rezidiv, die anderen ein primär fortgeschrittenes Endometriumkarzinom Stadium III oder IV. Nachdem die GOG-Studie 209 im Jahr 2012 als Abstract publiziert worden war, hat sich die Kombination Carboplatin/Paclitaxel weltweit als Standard durchgesetzt. In Deutschland wurde die hier bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms übliche Dosierung von Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175 mg/m² bevorzugt. Die aktuelle S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2022“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.

Dieser Standard hat sich durch den Nachweis der Wirksamkeit der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erweitert. Die zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In der RUBY-Studie führte die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,28; p<0,001) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; p=0,0021). Auch bei Patienten mit intakter Mismatchreparatur waren progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit verlängert. Die projizierte Kaplan-Meier-Analyse zeigt nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 28,4% im Dostarlimab- und von 18,8% im Placebo-Arm (HR 0,76, KI 0,59-0,98) [4].
- Diese Daten werden unterstützt durch die Ergebnisse der Studie NRG-GY018. Hier führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H zu einer ähnlich signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,30; p<0,001), aber zum Zeitpunkt der Publikation nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Auch bei Patientinnen mit intakter Mismatchreparatur war das progressionsfreie Überleben deutlich und statistisch signifikant verlängert (HR 0,54; p<0,001) [5].
- Die Zulassung von Durvalumab und von Olaparib für bestimmte Patientinnengruppen beim fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom beruhte auf den Daten der Studie DUO-E. zugelassen. Durvalumab plus Chemotherapie als Erstlinienbehandlung,

gefolgt von Olaparib und Durvalumab, wurde für den Mismatch-Reparatur-profizienten (pMMR) Tumorstatus zugelassen. Durvalumab plus Chemotherapie, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie, wurde für den Mismatch-Reparatur-defizienten (dMMR) Tumorstatus zugelassen. In der Studie verringerte die Behandlung das Progressions- oder Mortalitätsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit pMMR-Tumorstatus um 43 % (Median 15,0 Monate gegenüber 9,7 Monaten, Hazard Ratio [HR] 0,57; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,73) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Behandlung mit Durvalumab verringerte das Progressions- oder Mortalitätsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit dMMR-Tumorstatus um 58 % (Median nicht erreicht versus 7,0 Monate, HR 0,42; 95 % CI 0,22–0,80) gegenüber der Kontrollgruppe [6].

- Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine endokrine Therapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Es gibt allerdings 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 [2].
- Bei Patientinnen mit Nachweis einer HER2-Überexpression ist die Hinzunahme des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab zur Chemotherapie wirksam. Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren HER2. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Patientinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und HER2-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) [7]. Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Eine weitere Option für die Immunchemotherapie ist die Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel / Atezolizumab (Off Label Use) auf der Basis der AtTEND-Studie. In dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie führte die Hinzunahme von Atezolizumab bei Patientinnen mit dMMR zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,36; p=0,0005). Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudie ebenfalls verlängert (HR 0,82; p=0,048), die präspezifizierte Signifikanzgrenze aber nicht überschritten [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber der empfohlenen Chemotherapie oder gegenüber der Immuntherapie wird eine individualisierte Therapie empfohlen.

Referenzliste:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2024. [032-0340LI_S3_Endometriumkarzinom_2024-07.pdf](#)

3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38: 3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
4. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334)
5. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312)
6. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132)
7. Fader A, Roque D, Siegel E et al.: Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res* 26:3928-3935, 2020. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0953](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0953)
8. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00334-6)