



**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: 2021-B-403-z Lenvatinib**

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

### Lenvatinib

[in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen 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.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Dostarlimab: Beschluss vom 2. Dezember 2021
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 prüfendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE29 Lenvima	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Lenvatinib 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.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.</li> </ul>
Dostarlimab L01XC40 Jemperli	JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Teva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom</li> </ul> Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Endometriumkarzinom</li> </ul>
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.</li> </ul>
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib 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 kommen, angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2021-B-403-z (2020-B-357, Lenvatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. Dezember 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	15
Referenzen .....	17

## Abkürzungsverzeichnis

AKT	Proteinkinase B
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EC	Endometrial Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Grade
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MGA	Megestrolacetat
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.12.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 772 Quellen. 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 Quellen 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 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

### 3.2 Cochrane Reviews

---

#### Roncolato F et al., 2019 [4].

PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer

##### **Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of PI3K/AKT/mTOR inhibitor-containing regimens in women with locally-advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer.

##### **Methodik**

###### Population:

- Women with locally-advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stage III) or metastatic (FIGO Stage IV) endometrial cancer (EC), either newly diagnosed or recurrent disease of any stage.
- Women receiving first-line treatment (i.e. no previous therapy except as adjuvant therapy) or subsequent line therapy.

###### Intervention:

- PI3K/AKT/mTOR inhibitor (either alone or in combination with other treatments such as chemotherapy or hormonal therapy)

###### Komparator:

- any comparator regimen which did not include a PI3K/AKT/mTOR inhibitor

###### Endpunkte:

- Primary:
  - Progression-free survival (PFS)
  - Toxicity
- Secondary:
  - Overall survival (OS)
  - Objective response rate (ORR)
  - Quality of life (QoL)
  - Treatment-related death

###### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 1);
- MEDLINE (1995 to January week 2 2019);



- EMBASE (1995 to 2019 week 2);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) in July 2018;
- Clinicaltrials.gov in July 2018;
- Handsearching.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias + GRADE.

**Ergebnisse**

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 2 Phase II clinical trials:
  - Chemotherapy-naïve women with EC (FIGO stage III or IVA/IVB EC), randomised to paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (n=116), paclitaxel/carboplatin/temsirolimus (n=115) or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer, using historical controls for additional comparison. These women had FIGO stage III or IVA/IVB EC.
  - Oral ridaforolimus compared with progestin or investigator choice of chemotherapy in women with metastatic or recurrent EC who have had progressive disease following one or two lines of chemotherapy and no hormonal therapy. Most women had stage IIIc and IVb disease (75%). The study enrolled 130 women; of the 65 participants in the comparator arm, 13 women received chemotherapy and 52 women received progestin.

Qualität der Studien:

Oza 2015	Aghajanian 2018	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	Allocation concealment (selection bias)
-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival
+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Progression-free survival & tumour response rate
?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity
-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- OS in first-line trial

- Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in overall survival compared to the chemotherapy (HR 1.32, 95% CI 0.98 to 1.78; 231 participants; low-certainty evidence).
- 68 deaths in 115 women and 58 deaths in 116 women were reported in the temsirolimus-containing regimen and comparator groups, respectively.
- Participants were monitored up to 36 months.
- OS in second/third-line trial:
  - A single-agent mTOR inhibitor may result in little to no difference in overall survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 1.06, 95% CI 0.70 to 1.61; 130 participants; low-certainty evidence).
  - 93 deaths in 130 women were reported overall.
  - Participants were monitored up to 26 months.
- ORR in first-line trial:
  - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.93, 95% CI 0.75 to 1.17; 231 participants; low-certainty evidence).
- ORR in second/third-line trial:
  - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.22, 95% CI 0.01 to 4.40; 61 participants; low-certainty evidence).
- QoL: Neither study collected or reported data on this outcome.
- PFS in first-line trial:
  - Based on one study (Aghajanian 2018), administering an mTOR inhibitor-containing regimen may worsen progression-free survival compared to chemotherapy with bevacizumab (HR 1.43, 95% CI 1.06 to 1.93; 231 participants; low-certainty evidence). Participants were followed up to 24 months; 182 of 231 women progressed following treatment.
- PFS in Second/third-line trial:
  - Based on one study (Oza 2015), single agent mTOR inhibitor probably improves progression-free survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 0.53, 95% CI 0.31 to 0.91; 95 participants; moderate-certainty evidence). Participants were followed up to 14 months.
- Toxicity grade 3 or 4 in both trials:
  - Haematological:
    - Leucopenia: Data not reported.
    - Anaemia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in risk of anaemia (RR 1.42, 95% CI 0.83 to 2.44; 357 participants; low-certainty evidence). Seventy-four participants had grade 3 or 4 anaemia in 357 participants.
    - Thrombocytopenia: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in risk of thrombocytopenia compared to the non-mTOR inhibitor-containing regimen (RR 2.99, 95% CI 0.35 to 25.64; 357 participants; low-certainty evidence). Sixty participants had thrombocytopenia in 357 participants.

- Neutropenia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or 4 neutropenia (RR 0.95, 9% CI 0.83 to 1.07; 231 participants, 186 events; low-certainty evidence).
- Haemorrhage: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater non-CNS haemorrhage (RR 0.34, 95% CI 0.04 to 3.19; 231 participants, 4 events; low-certainty evidence). There was no bleeding in the CNS reported in either the mTOR-containing or comparator groups.
- Gastrointestinal:
  - Nausea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in nausea (grade  $\geq$  3) (RR 0.50, 95% CI 0.05 to 5.38; 126 participants, 3 events; low-certainty evidence).
  - Vomiting: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in vomiting (grade  $\geq$  3) (RR 5.00, 95% CI 0.24 to 102.10; 126 participants, 2 events; low-certainty evidence).
  - Anorexia: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in anorexia (RR 3.00, 95% CI 0.32 to 28.07; 126 participants; 4 events; low-certainty evidence).
  - Diarrhoea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in diarrhoea (grade  $\geq$  3) (RR 7.00, 95% CI 0.89 to 55.25; 126 participants, 8 events; low-certainty evidence).
- Genitourinary: Data not reported.
- Skin:
  - Stomatitis: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in stomatitis (grade  $\geq$  3) (RR 9.00, 95% CI 0.49 to 163.75; 126 participants, 4 events; low-certainty evidence).
  - Mucositis: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in an increase in mucositis (RR 10.42, 95% CI 1.34 to 80.74; 357 participants; low-certainty evidence). Ten participants had grade 3 or 4 mucositis in 357 participants.
- Vascular disorders:
  - Venous thrombosis: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of venous thrombosis (RR 1.23, 95% CI 0.53 to 2.86; 231 participants, 20 events; low-certainty evidence).
  - Pulmonary embolism: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of pulmonary embolism (RR 0.34, 95% CI 0.01 to 8.17; 231 participants, 1 event; low-certainty evidence).
- Neurological:
  - Peripheral: Neuropathy was reported in one study (Aghajanian 2018) with four events occurring in the mTOR inhibitor treatment group and five events occurring in the comparator group.
  - Central: Data not reported.
- Metabolic abnormalities:
  - Hyperglycaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperglycaemia (RR 4.49, 95% CI 0.33 to 60.28; 357 participants; low-

- certainty evidence). Thirty-eight participants had grade 3 or 4 hyperglycaemia in 357 participants.
- Hyperlipidaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperlipidaemia (RR 7.58, 95% CI 0.94 to 60.97; 357 participants; low-certainty evidence). Seven participants had grade 3 or 4 hyperlipidaemia in 357 participants.
- Respiratory:
    - Interstitial pneumonitis: mTOR inhibitor-containing regimens appear to result in little to no difference in pneumonitis (any grade) (RR 7.36, 95% CI 0.88 to 61.52; 357 participants; low-certainty evidence). Eight participants had any grade of pneumonitis in 357 participants.

### **Fazit der Autorinnen**

Implications for practice: Based on only one clinical trial, there is preliminary evidence that administering mTOR-inhibitors as second/third-line treatment for women with advanced or recurrent endometrial cancer may improve progression-free survival, but there was little or no benefit in overall survival or tumour response rate. Also, based on only one clinical trial, the use of mTOR-containing regimens in treatment-naïve women probably does not result in improvements in progression-free survival, overall survival or tumour response. In women who were treatment-naïve or had prior treatment, there may be worsened toxicity in those who received mTOR-inhibitors compared to those who did not, although the toxicity event rate remained low. Based on these two studies, there is insufficient evidence to justify mainstream use of an mTOR inhibitor in either setting. We await the publication of at least five ongoing studies investigating the role of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer.

### *Kommentare zum Review*

Ergebnisse zu „Treatment-related death“ nicht extrahiert da OS verfügbar.

## **3.3 Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

### 3.4 Leitlinien

---

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [1,2,3].**

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms.

#### **Leitlinienorganisation/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: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Clinical Trials Database, PubMed zwischen Oktober 2014 und Juni 2015
- Ergänzende, extern durchgeführte Recherchen zu jeder Schlüsselfrage ohne Angabe der Recherche/des Zeitraums

##### LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

##### GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/Sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann/Kann verzichtet werden

##### 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, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. 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 5.

**Empfehlungen**

**8 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen**

8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

<b>8.1</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [371]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [371].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [371] fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

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

371. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.

## 9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

### 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
9.14	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [408], [294]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

294. Thigpen, J.T., 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(6): p. 1736-44.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

9.15	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.
	Literatur: [294], [409]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

409. Covens, A.L., et al., Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2011. 120(2): p. 185-8.

**Hinweis:** Der folgende Hintergrundtext aus 9.5 Chemotherapie bei Rezidiv scheint zum Kapitel 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv zu gehören.

#### Hintergrund

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine Hormontherapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen 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 Hormontherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [408]. In keiner der untersuchten Studien wurde die Hormontherapie gegen eine systemische 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 Hormontherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.



Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10 % bis 30 %. So fanden etwa Lentz et al. [295] in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % (13/54) auf MGA 800 mg/d. Thigpen et al. 1999 [294] fanden unter MPA 200 mg/d eine Ansprechrate von 25 % (36/145). In einer weiteren GOG-Studie erreichte Tamoxifen 20 mg/d eine Ansprechrate von 10 % (7/68) [411].

Das Ansprechen des fortgeschrittenen bzw. rezidierten EC in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus wurde am besten in der Arbeit von Thigpen et al. 1999 [294] untersucht. In dieser Studie, deren primäres Studienziel der Wirksamkeitsvergleich von 200 und 1000 mg MPA war, lag in 132 von 299 Fällen der Hormonrezeptorstatus vor. Die Ansprechraten lagen bei 37 % und 26 % bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor gegenüber 8 % und 7 % bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor. Dieser Unterschied im Ansprechen war ebenso statistisch signifikant wie die bessere Wirkung von MPA bei G1-/G2-Tumoren gegenüber schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen. Allerdings wurden in dieser retrospektiven Subgruppenanalyse die Hormonrezeptoren und das Grading nicht zentral bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der Expression des Hormonrezeptors und der Wirkung einer Hormontherapie ist also wahrscheinlich. Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors bei der Progression verändern, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivtumor sinnvoll.

Die Hormontherapie hat eine gewisse Wirksamkeit und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen. Sie stellt deshalb bei den oft älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Hormontherapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

294. Thigpen, J.T., 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(6): p. 1736-44.

295. Lentz, S.S., et al., High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 357-61.

411. Thigpen, T., et al., Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 364-7.

## 9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: LA [127]. [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

127. (IKNL), I.K.N. Endometriumcarcinom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915.

9.17	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.
	Literatur: [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormontherapie 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 [410]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (DubleTTen 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 ChemotherapiedubleTTen bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapie substanz oder eine Chemotherapie kombination 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 und wird in der niederländischen Leitlinie neben einer Kombination aus Doxorubicin/Cisplatin +/-Paclitaxel für fitte Patientinnen empfohlen [127]. Sie wurde wissenschaftlich bisher nur in kleineren Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie [373] (GOG 209) verglich Paclitaxel/Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen oder rezidivierten EC und stellte bei vergleichbarer Effektivität der beiden Therapien eine bessere Verträglichkeit für Paclitaxel/Carboplatin fest. Die Studie ist bisher nicht voll publiziert und liegt nur als Abstract vor [373].

Die Ausführungen zum „Off-Label-Use“ sind zu beachten (s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“). Allerdings ist hier das Kriterium der lebensbedrohlichen Erkrankung zweifelsfrei erfüllt. Für die Gabe von Adriamycin/Cisplatin, Adriamycin/Cisplatin/Paclitaxel sowie Carboplatin/Paclitaxel in diesen Indikationen liegen belastbare Phase-III-Studien vor.

In der niederländischen Leitlinie wird die Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin als das am besten untersuchte und wirksamste Chemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen und rezidivierenden EC empfohlen [127]. Die Ergänzung der Doublette durch Paclitaxel steigert die Wirkung der Chemotherapie nur geringfügig, führt aber zu einer höheren Neuropathie- und Neutropenierate und muss zur Vermeidung infektiöser Komplikationen mit G-CSF-Support durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen der SGSG012/GOTIC004/INTERGROUP-Studie berichteten Nagao et al. [412], dass die Sequenz 1) Platin/Taxan palliativ nach Platin/Taxan adjuvant effektiver war als die Sequenz 2) Platin/Taxan palliativ nach Anthrazyklin/Platin adjuvant oder die Sequenz 3) Anthrazyklin/Platin palliativ nach Platin/Taxan adjuvant. Das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensdauer war nach der Sequenzbehandlung 1) mit 10 und 48 Monaten signifikant länger als nach Sequenz 2) mit 9 und 23 Monaten bzw. 3 und 12 Monate nach der Sequenz 3) [412].

373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2012(125): p. 771-773.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915.

412. Nagao, S., et al., What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. 76(2): p. 335-42.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, March 2020)  
am 01.12.2020**

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	{OR #1-#2}
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2015 to present,

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.12.2020

#	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 lesions*[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 (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

#	Suchfrage
	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
7	((#6) AND ("2015/12/01"[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])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.12.2020

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms[mh]
2	endometr*[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(((#5) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Evidenztabelle, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Evidenztabelle\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabelle_1.0.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Leitlinienreport\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
4. **Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L.** PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd012160. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012160.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-403-z (2020-B-357)**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 06.01.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Progress nach systemischer Chemotherapie, bei denen keine kurative Operation oder Radiotherapie möglich ist, bestehen nur wenige Therapieoptionen. Viele davon sind (noch) off-label. Die Datenlage ist schwach.

Je nach klinischer Situation und Abstand des Rezidivs werden klassische zytostatische Therapien wie Carboplatin + Taxol (auf Antrag bei der Krankenkasse ggf. in Kombination mit Bevacizumab), Doxorubicin als Monotherapie, aber auch endokrine Therapien (v. a. bei endometrioiden Karzinomen, wenn Östrogen-/Progesteronrezeptor positiv), wie Gestagene, Tamoxifen, Fulvestrant oder Aromatasehemmer eingesetzt (vgl. AWMF-Leitlinie) (1).

Viele neuere Therapien sind zurzeit noch nicht für die Behandlung des Endometriumkarzinoms zugelassen. Auf Antrag kann eine Immuntherapie mit Pembrolizumab (FDA-Zulassung) initiiert werden. Für weitere neuere Substanzen gibt es ebenfalls erste Daten (2;3).

Die meisten Patientinnen, die nach einer systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms progredient sind, haben bereits eine platinhaltige Behandlung erhalten. Bei der Auswahl der nächsten Therapie wird die Vortherapie berücksichtigt, ebenso wie das therapiefreie Intervall, der Allgemeinzustand der Patientin und der Remissionsdruck. Nach einer Therapie mit einem platinhaltigen Arzneimittel und Paclitaxel wird diese Kombination durchaus erneut eingesetzt.

Die Überlegenheit einer bestimmten Chemotherapiesubstanz oder eines Chemotherapieregimes ist nicht erwiesen. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid (1;4).

Bei gut bis mittelgradiger Differenzierung (G1/G2) des Tumors und Expression des Östrogen- und insbesondere des Progesteronrezeptors ist eine antihormonelle Therapie mit Medroxyprogesteronacetat (MPA), Tamoxifen und zunehmend auch mit anderen endokrin wirksamen Arzneimitteln wegen der guten Verträglichkeit bei älteren oder in der Lebensqualität eingeschränkten Patientinnen eine gute Alternative zur Chemotherapie (1).

Viele neuere Therapien, darunter zielgerichtete und immuntherapeutische Therapieansätze, sind in Deutschland zurzeit noch nicht für die Behandlung des Endometriumkarzinoms zugelassen. Um den

<b>Kontaktdaten</b>
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 06.01.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.
Patientinnen eine solche Therapie zu ermöglichen, wird versucht, sie in entsprechende klinische Studien einzuschließen oder eine Kostenübernahme auf dem Boden von FDA-Zulassungen zu beantragen. Dazu gehören beispielsweise:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pembrolizumab als Monotherapie (Keynote 158-Studie) (5;6)</li><li>• Pembrolizumab plus Lenvatinib bei fehlender hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder defizientem DNA Mismatch-Repair (dMMR) (Keynote 146-Studie) (7;8)</li><li>• Pembrolizumab plus Doxorubicin (TOPIC-Studie) (9)</li></ul>
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von <u>„erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“</u> die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>
Kriterien, die in der klinischen Praxis berücksichtigt werden:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormonrezeptorstatus (HR) – nur bei HR+ kommt eine antihormonelle Therapie in Betracht.</li><li>• Grading – eine gut bis mittelgradige Differenzierung des Tumors scheint die Wirkung einer antihormonellen Therapie zu begünstigen.</li></ul>
Außerdem gewinnen die Bestimmung einer MSI und der Nachweis eines dMMR zunehmend an Bedeutung, da hiervon wohl die Wirkung der Immuntherapien und zielgerichteten Therapien abhängt (7).
<b>Literatur (1)</b>
1. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/</a> (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). AWMF-Register Nr. 032/034OL. Langversion 1.0, April 2018.
2. European Network of Gynecology Oncology Trial (ENGOT): AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin bei Frauen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem Endometriumkarzinom. Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556: <a href="http://85.158.4.112/ago-ovar.de/files/attend_synopsis_v3.0_25092019.pdf">http://85.158.4.112/ago-ovar.de/files/attend_synopsis_v3.0_25092019.pdf</a> (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). Version 3.0, 25. September 2019.
3. Lheureux S, Matei D, Konstantinopoulos PA et al.: A randomized phase II study of cabozantinib and nivolumab versus nivolumab in recurrent endometrial cancer. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl.): 6010.
4. Nagao S, Nishio S, Okada S et al.: What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 335-342.

<b>Kontaktdaten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 06.01.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.
5. Chung HC, Ros W, Deloerd, J-P et al.: Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019; 37: 1470-1478. 6. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020; 38: 1-10. 7. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ et al.: Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 711-718. 8. Eisai Inc.: Prescribing information Lenvima® (lenvatinib) capsules, for oral use. Initial U.S. Approval: 2015: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206947s011lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206947s011lbl.pdf</a> (letzter Zugriff: 5. Januar 2021). Stand: September 2019. 9. Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC): <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276013">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276013</a> (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03276013. Letzte Aktualisierung: 6. Oktober 2020.
<b>Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:</b> <u>nach einer vorheriger platin-basierter Chemotherapie.</u> <b>Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?</b> In diesem Kollektiv wird eine erneute platinhaltige Therapie nicht immer die erste Wahl sein, insbesondere bei kurzem rezidivfreien Intervall oder bei Progress unter Therapie. Hier kommen dann in erster Linie Doxorubicin-haltige, aber auch alle anderen der oben genannten Therapien in Betracht (10). Da bisher in Deutschland keine der neueren Therapieoptionen zugelassen sind, wird ein heute beschlossener Vergleichsarm vermutlich sehr ‚old school‘ sein und bis zum Studienende veraltet erscheinen. <b>Literatur (2)</b> 10. Connor EV, Rose PG: Management strategies for recurrent endometrial cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2018; 18: 873-885.



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

**2021-B-403-z (2020-B-357)**

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Stand des Wissens

In dieser Indikation (Progress nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung) existiert kein durch Daten belegter Behandlungsstandard (1). Eine retrospektive Analyse von 216 Patientinnen hatte gezeigt, dass die Sequenz Platin/Taxan nach Platin/Taxan wirksamer war als Platin/Taxan nach Anthrazyklin/Platin oder Anthrazyklin/Platin nach Platin/Taxan (1). Somit ist die beste Wirkung noch von einer Platin/Taxankombination zu erwarten. Bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren kann eine palliative endokrine Therapie (hoch dosiertes Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat oder Tamoxifen) in bis zu 30% zu einem objektiven Ansprechen führen (1).

**Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Hier gibt es kein einheitliches Vorgehen.



### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Bei Patientinnen, die älter und/oder in einem geschwächten Allgemeinzustand sind, oder denen aus anderen Gründen eine Chemotherapie nicht mehr zumutbar ist, wird man bei geeignetem Tumor (positive Hormonrezeptoren) eher zur deutlich weniger toxischen endokrinen Therapie tendieren (1).

### Referenzen

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf Januar 2021).

**Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:** nach einer vorheriger platin-basierter Chemotherapie.

**Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?**

Nein, unsere vorherigen Ausführungen beziehen sich auf eine platinhaltige Chemotherapie.