



**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: 2022-B-002-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[zur Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen oder rezidivierenden 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:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom 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.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
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	- fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2022-B-002-z (2020-B-405
(Pembrolizumab))**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Februar 2021

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	6
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

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
MAG	Megestrolacetat
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	mechanistic target of rapamcyin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
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 des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen.

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:
 - Aghajanian 2018: 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.
 - Oza 2015: 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

Anmerkung/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

Die untersuchten Wirkstoffkombinationen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

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



Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ¹	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{1,2,3}		
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen ^{2,3}	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
	oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten		zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein ^{2,3}		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			

*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.
 ** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.
 *** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.
 1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.
 2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.
 3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.
 4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.
 Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (OL)

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

9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement
EK	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	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	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 3	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	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	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 0	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	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 3	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten 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 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 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 Dublette 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, December 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.
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.
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.
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>.

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo