

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. Dezember 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Durvalumab

**(primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, dMMR,
Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel,
Erhaltungstherapie)**

veröffentlicht am 2. Dezember 2024

Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1091

IQWiG Bericht Nr. 1891

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Durvalumab (Imfinzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Durvalumab ist ein PD-L1-Inhibitor und zugelassen zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Durvalumab

Sub-gruppe	ZVT	pU			IQWiG	
		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
		nicht vorbehandelt oder für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-		

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem neuen Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist DUO-E, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von
 - Carboplatin / Paclitaxel + Placebo
 - Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab Erhaltung
 - Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab + Olaparib Erhaltung.
 Der Vergleich von Arm A und B ist Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung, begrenzt auf Patientinnen mit dMMR.
- Die Kombination Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Durvalumab nicht gesteigert, auch nicht die Therapieabbruchrate. Umfangreiche Auswertungen zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede.
- Die vom pU vorgeschlagene Subgruppenbildung mit einer zweiten Teilpopulation ist inhaltlich nachvollziehbar, aber methodisch nicht sinnvoll.
- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich der Daten von DUO-E mit Daten von RUBY, der Zulassungsstudie zu Dostarlimab.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination Durvalumab / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms und Nachweis einer DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) liegen nicht vor.

2. Einleitung

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.

3. Stand des Wissens

Langjähriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms war die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m²) (TC) 6x alle 3 Wochen [2]. Dieser Standard wurde durch die Phase-III-Studie GOG 209 etabliert [3]. In dieser Studie war Carboplatin / Paclitaxel dem bis dahin geltenden Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (TAP) nicht unterlegen, aber mit signifikant geringerer Toxizität belastet. Die S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2024“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Defekten der Mismatch-Reparatur (dMMR/MSI-H) wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein [4]. Diese Defekte werden bei bis zu 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose nachgewiesen [5]. Zwischenzeitlich liegen Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Zytostatika für die systemische Erstlinientherapie auch unabhängig von Defekten der Mismatch-Reparatur vor. Wirksam auf der Basis von Phase-III-Studien sind:

- Dostarlimab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [6]
- Durvalumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei dMMR/MSI-H [7]
- Pembrolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, unabhängig vom MMR-Status [8]
- Atezolizumab, in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel, bei dMMR/MSI-H [9].

Durvalumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Daten zur Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidiertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und MSI-H/dMMR

Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)
DUO-E [7]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab	95	7,0 vs n.e. ^{5,6} 0,43 ⁷ p = 0,010	23,7 vs n.e. 0,38 p = 0,0263

¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Durvalumab wurde im Juni 2024 von der FDA und im August 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT, nicht der Kontrollarm der Zulassungsstudie.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie DUO-E. Diese nahm alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom auf. Entsprechend der Zulassung beschränkt sich diese frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit dMMR/MSI-H.

Primärer Endpunkt von DUO-E war das progressionsfreie Überleben, gemäß prüfärztlicher Bewertung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der präspezifizierte Datenschnitt erfolgte am 18. 10. 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Durvalumab-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt von DUO-E. Auch hier führte die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie zur signifikanten Verbesserung.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Remissionsrate war kein Endpunkt der Zulassungsstudie.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-EN24, PGIS, PGIC und EQ-5D-5L VAS. erfasst. erhoben. Hierbei zeigten sich bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab- und dem Kontrollarm.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beziehen wir uns auf die gesamte, deutlich größere Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie. In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 im Kontrollarm bei 56,4%, im Durvalumab-Arm bei 54,9%. Publiizierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]

TABLE 3. Summary of AEs

AE, No. (%)	Overall (chemotherapy phase + maintenance phase)			Maintenance Phase		
	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 238)	Durvalumab Arm (n = 235)	Control Arm (n = 236)	Durvalumab + Olaparib Arm (n = 192)	Durvalumab Arm (n = 183)	Control Arm (n = 169)
Any-grade AE ^a	237 (99.6)	232 (98.7)	236 (100)	184 (95.8)	158 (86.3)	143 (84.6)
Anemia ^b	147 (61.8)	112 (47.7)	128 (54.2)	70 (36.5)	16 (8.7)	17 (10.1)
Nausea	130 (54.6)	96 (40.9)	105 (44.5)	79 (41.1)	22 (12.0)	25 (14.8)
Fatigue or asthenia	129 (54.2)	101 (43.0)	105 (44.5)	62 (32.3)	19 (10.4)	21 (12.4)
Alopecia	121 (50.8)	118 (50.2)	118 (50.0)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
Neutropenia ^c	99 (41.6)	84 (35.7)	98 (41.5)	34 (17.7)	13 (7.1)	7 (4.1)
Constipation	78 (32.8)	64 (27.2)	81 (34.3)	13 (6.8)	13 (7.1)	9 (5.3)
Thrombocytopenia ^d	71 (29.8)	66 (28.1)	52 (22.0)	27 (14.1)	6 (3.3)	9 (5.3)
Diarrhea	67 (28.2)	74 (31.5)	66 (28.0)	34 (17.7)	28 (15.3)	20 (11.8)
Vomiting	61 (25.6)	49 (20.9)	43 (18.2)	39 (20.3)	13 (7.1)	16 (9.5)
Neuropathy peripheral	60 (25.2)	61 (26.0)	66 (28.0)	12 (6.3)	5 (2.7)	5 (3.0)
Peripheral sensory neuropathy	60 (25.2)	60 (25.5)	66 (28.0)	3 (1.6)	6 (3.3)	2 (1.2)
Arthralgia	58 (24.4)	71 (30.2)	58 (24.6)	22 (11.5)	34 (18.6)	16 (9.5)
Decreased appetite	55 (23.1)	42 (17.9)	46 (19.5)	28 (14.6)	9 (4.9)	6 (3.6)
Leukopenia ^e	48 (20.2)	40 (17.0)	45 (19.1)	19 (9.9)	7 (3.8)	9 (5.3)
Urinary tract infection	48 (20.2)	33 (14.0)	50 (21.2)	25 (13.0)	14 (7.7)	23 (13.6)
Any grade ≥ 3 AE ^f	160 (67.2)	129 (54.9)	133 (56.4)	79 (41.1)	30 (16.4)	28 (16.6)
Neutropenia ^c	64 (26.9)	51 (21.7)	55 (23.3)	12 (6.3)	1 (0.5)	1 (0.6)
Anemia ^b	56 (23.5)	37 (15.7)	34 (14.4)	36 (18.8)	0	1 (0.6)
Leukopenia ^e	15 (6.3)	11 (4.7)	13 (5.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Thrombocytopenia ^d	14 (5.9)	16 (6.8)	11 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Fatigue or asthenia	12 (5.0)	8 (3.4)	7 (3.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0
AEs of special interest to olaparib	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	9 (4.7)	5 (2.7)	2 (1.2)
MDS/AML ^g	0	0	0	0	0	0
New primary malignancies ^h	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)
Pneumonitis ⁱ	12 (5.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	8 (4.2)	3 (1.6)	0
Immune-mediated AEs ^j	56 (23.5)	66 (28.1)	16 (6.8)	27 (14.1)	27 (14.8)	6 (3.6)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	58 (24.4)	49 (20.9)	44 (18.6)	27 (14.1)	11 (6.0)	7 (4.1)
Durvalumab/placebo	22 (9.2)	26 (11.1)	19 (8.1)	16 (8.3)	9 (4.9)	4 (2.4)
Olaparib/placebo	21 (8.8)	11 (4.7)	5 (2.1)	21 (10.9)	10 (5.5)	5 (3.0)
Chemotherapy	31 (13.0)	31 (13.2)	32 (13.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)

(continued on following page)

In der gesamten Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Durvalumab-Arm bei 20,9%, im Placebo-Arm bei 18,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens beruht auf fehlenden Daten zum Vergleich des Durvalumab-Arms mit der festgelegten ZVT.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Durvalumab wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical

Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 Durvalumab: 3

7. Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit bei Karzinomen mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Diese wurde beim Endometriumkarzinom zuerst bei Patientinnen mit Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie gezeigt. Standard-verändernd war die Studie RUBY zur Kombination von Dostarlimab mit Carboplatin / Paclitaxel.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Patientinnenpopulation: dMMR/MSI-H versus pMMR/MSS

Die Auswertung von DUO-E zeigte einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Durvalumab-Arms sowohl in der Gesamtpopulation (HR 0,71; $p=0,003$), in der dMMR-Population (HR 0,42; KI 0,22-0,80) als auch in der pMMR-Population (HR 0,77; KI 0,60-0,97). In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der dMMR-Population signifikant. Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. Unklar ist auch, ob sich bei längerer Nachbeobachtung ein höheres Plateau der Gesamtüberlebenszeit zeigen wird, entsprechend einer höheren Rate an Langzeitüberlebenden.

Weitere Subpopulationen – für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet

Der pharmazeutische Unternehmer bildet eine weitere Subgruppe für Patientinnen, die für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet sind. Dies ist inhaltlich nachvollziehbar, methodisch ist die separate Teilpopulation 2 wenig sinnvoll. Soweit erkennbar, war diese Teilpopulation nicht präspezifiziert.

Weitere Subpopulationen – PD-L1 Expression

Bei Patientinnen mit PD-L1 Positivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Durvalumab-Arms, nicht bei Patientinnen mit PD-L1 negativem Endometriumkarzinom. Dieser Parameter wurde nicht in die Zulassungsbedingungen aufgenommen. Die Expression von PD-L1 korreliert auch mit dem MMR-Status.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Durvalumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Durvalumab nicht gesteigert.

Vergleich der CPI

Neben den Daten aus RUBY zu Dostarlimab [6] liegen zwischenzeitlich auch Daten zu Pembrolizumab [8] und Atezolizumab [9] in dieser Indikation vor []. Pembrolizumab wurde von der EMA zugelassen, allerdings ohne die Beschränkung auf Patientinnen mit Nachweis einer dMMR.

Mit Durvalumab wurde der zweite CPI in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms bei dMMR-Patientinnen zugelassen. Mangels eines direkten Vergleichs wird die Wirksamkeit der CPI als gleichwertig angesehen.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2024. [032-034OLI_S3_Endometriumkarzinom_2024-07.pdf](#)
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38: 3841-3850, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01076
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](#)
5. Green AK, Feinberg J, Makker V: A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. ASCO Educational Book 40:1-7, 2020. DOI: [10.1200/EDBK_280503](#)
6. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](#)
7. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42:283-299, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02132](#)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](#)
9. Colombo N, Biagioli E, Harano K et al.: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:1135-1146, 2024. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sara Brucker (Universitätsklinikum Tübingen, Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Tübingen), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow) und Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, Universitäts-Frauenklinik der Ruhr-Universität, Bochum, Marien Hospital Herne) erarbeitet.