

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. Dezember 2024

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

**Durvalumab in Kombination mit Olaparib
(primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, pMMR,
Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel,
Erhaltungstherapie)**

veröffentlicht am 2. Dezember 2024

Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1096

IQWiG Bericht Nr. 1889

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. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

Die Stellungnahmen zu den Verfahren 2024-09-01-D-1095 und 2024-09-01-D-1096 sind inhaltlich deckungsgleich.

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 ohne DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Durvalumab

Subgruppe	ZVT	pU			IQWiG		
		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Carboplatin / Paclitaxel	nicht vorbehandelt, oder vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie geeignet	gering	Hinweis	neu diagnostiziert	beträchtlich	Anhaltspunkt
					rezidiert	geringer	Anhaltspunkt
		vorbehandelt und für weitere alleinige Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-			

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht 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.
 Erhaltungstherapie wurde auch bei Patientinnen eingesetzt, die kein objektives Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten.
- Der Vergleich von Arm A und C ist Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung, begrenzt auf Patientinnen mit pMMR.
- Die Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Olaparib signifikant gesteigert, im Vordergrund steht die Hämatotoxizität. Umfangreiche Auswertungen zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede.
- Die vom pU vorgeschlagene Subgruppenbildung mit einer zweiten Teilpopulation für Patientinnen nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie ist nach unserem Verständnis nicht mit der Zulassung vereinbar.
- Der Bericht des IQWiG schlägt die Bildung von 2 Subpopulationen (neu diagnostiziert, Rezidiv) vor, basierend auf dem Nachweis einer Effektmodifikation. Die Effektmodifikation beruht auf einer höheren Rate an Todesfällen im Kontrollarm bei Patientinnen mit neu diagnostizierter versus rezidivierter

Erkrankung (41,8 vs 25,7%. Diese Beobachtung ist ungewöhnlich, unerwartet und nicht erklärt. Angesichts der insgesamt (noch) niedrigen Zahl an Ereignissen zum Datenschnitt ist hier eine längere Nachbeobachtungszeit zum Ausschluss zufälliger Effekte erforderlich.

Nach unserem Verständnis sind solche Subgruppenbildungen exploratorischer Natur, vor allem wenn sie nicht auf den primären Studienendpunkt gerichtet sind.

- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination Durvalumab / Olaparib / Carboplatin / Paclitaxel erweitert den Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinoms und fehlendem Nachweis einer DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR). Die hämatologische Toxizität erfordert intensivere Kontrollen.

Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) und zum Vergleich mit anderen PARP-Inhibitoren 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. Eine potenzielle Steigerung der Wirksamkeit systemischer Therapie kann durch zusätzliche Kombination mit PARP-Inhibitoren erreicht werden. Die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren ist assoziiert mit dem Nachweis von *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen, ist aber nicht darauf beschränkt. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von *BRCA1/2*-Mutationen

zugelassen. Daten zur Wirksamkeit von Ergänzung der Durvalumab-Erhaltungstherapie mit Olaparib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

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

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

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

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab + Olaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Dem entsprechen die ZVT und 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 pMMR.

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 und die Erhaltungstherapie führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; p=0,0263). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Durvalumab + Olaparib-Arm zum Datenschnitt noch nicht erreicht.

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 + Olaparib zur signifikanten Verbesserung (HR 0,457; $p < 0,0001$).

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 + Olaparib - Arm bei 67,2%. In der Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 41,1%, signifikant als im Placebo-Arm mit 16,6% und im Durvalumab-Arm mit 16,4%. Publierte 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 + Olaparib-Arm bei 24,4%, im Placebo-Arm bei 18,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aufgrund einer Effektmodifikation bei der Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird die Bildung von zwei Subpopulationen auf der Basis des Krankheitsstatus vorgeschlagen:

- neu diagnostiziert
- rezidiert.

Aus medizinischer Sicht ist eine solche Analyse grundsätzlich sinnvoll. In der Studie war eine solche Analyse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben präspezifiziert.

Allerdings zeigt die Auswertung des IQWiG, dass Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose unter Therapie mit Carboplatin / Paclitaxel haben als Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung mit 41,8 vs 25,7%. Das ist ein unerwartetes und im Kontext anderer Studie bisher nicht beobachtetes Phänomen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich hier um Problem der kleinen Zahl, die Rate an Ereignissen war zum Zeitpunkt des Datenschnitts relativ niedrig.

Im Bericht des IQWiG fehlt die Ergänzung der o. a. Analyse durch Auswertung des progressionsfreien Überlebens. Da die Ansprechrate kein Endpunkt von DUO-E war, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in dieser Analyse ohne plausible Erklärung.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt. Die Rolle des Fachexperten in der Diskussion der Ergebnisse ist unklar.

5. Kombinationstherapie

Durvalumab wird in der Erhaltungstherapie regelhaft in Kombination mit Olaparib 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 + Olaparib 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 + Olaparib:	4
----------------	------------------------	---

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: Mismatch-Reparatur-Defizienz

Die Auswertung von DUO-E zeigte einen signifikanten Unterschied beim progressionsfreien Überleben zugunsten des Durvalumab + Olaparib - Arms sowohl in der Gesamtpopulation (HR 0,59; $p < 0,0001$), in der dMMR-Population (HR 0,41; KI 0,21-0,75) als auch in der pMMR-Population (HR 0,57; KI 0,44-0,73). In der Gesamtüberlebenszeit war der Unterschied nur in der pMMR-Population signifikant. Allerdings ist diese Auswertung noch unreif. Der Unterschied ist vor allem durch eine höhere Rate an Todesfällen bei Patientinnen mit pMMR-Status und neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder primär metastasiertem Endometriumkarzinom bedingt.

Unklar ist, 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 Olaparib signifikant gesteigert. Im Vordergrund steht die Anämie.

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 pMMR.

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. Daten zu anderen PARP-Inhibitoren liegen nicht vor.

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.