

Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-86

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1889

DOI: 10.60584/A24-86

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.08.2024

Interne Projektnummer

A24-86

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-86>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-86>.

Schlagwörter

Durvalumab, Olaparib, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT04269200

Keywords

Durvalumab, Olaparib, Carboplatin, Paclitaxel, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04269200

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Christiane Balg
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:

- Durvalumab in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel), gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.23
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 3.2 Studiencharakteristika	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.46
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.46
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.51
I 4.3 Ergebnisse	I.53
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.63
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.67
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.67
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.73
I 6 Literatur	I.77
I Anhang A Suchstrategien.....	I.80
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.81
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.81
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.82
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.91
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.95
I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen	I.100
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.106
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.115

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib	I.10
Tabelle 3: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib vs. Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten.....	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.27
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.35
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.39
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.42
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.44
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.47
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.52
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.55
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.64

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Paclitaxel.....	I.68
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel	I.73
Tabelle 19: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.75
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.107
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.110
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.111
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.112

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie DUO-E, (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.81
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.82
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.82
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.83
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.83
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.84
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.84
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.85
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.85
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.86
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.86
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.87
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023) ..	I.87
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbeln / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.88
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.88
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.89
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderung (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.89
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.90

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.90
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.91
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.91
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.92
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.92
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.93
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.93
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.94
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.94
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.95
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.95
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 12.04.2023)	I.96
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.97
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] (Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.98
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] (Datenschnitt: 12.04.2023).....	I.99
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.100
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.101
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.102
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)	I.103

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen < 65 Jahre (Datenschnitt: 12.04.2023)..... I.104

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen ≥ 65 Jahre (Datenschnitt: 12.04.2023)..... I.105

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CT	Computertomographie
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MRT	Magnetresonanztomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel), gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib (im Folgenden Durvalumab + Olaparib) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d , gefolgt von beobachtendem Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>c. Gemäß Fachinformation wird Olaparib angewendet bei Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>d. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Gemäß G-BA ist für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>	

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase mit Olaparib + Durvalumab wird als Erhaltungstherapie bezeichnet. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die gesamte Therapiestrategie.

Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, wobei er für seine Teilpopulation 2 eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie benennt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt:
 - Carboplatin + Paclitaxel
- Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
 - Pembrolizumab + Lenvatinib

Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die Teilpopulation 1 weitgehend der Festlegung des G-BA. Der pU benennt zwar keine Erhaltungstherapie mit beobachtendem Abwarten, diese Abweichung bleibt jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Für Teilpopulation 2 weicht der pU von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichung des pU bleibt ebenfalls ohne Konsequenz, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellung bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie DUO-E eingeschlossen. Die Studie DUO-E ist eine noch laufende 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von

- Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo (Arm A),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B),

- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status. Neben Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung im International-Federation-of-Gynecology-and-Obstetrics(FIGO)-Stadium III oder im FIGO-Stadium IV wurden auch Patientinnen mit Rezidiv, deren Heilungschancen durch eine Operation allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie gering sind, eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Nur für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Behandlung zulässig, sofern diese im Rahmen einer adjuvanten Behandlung (als Teil der vorbereitenden bzw. adjuvanten Krebsbehandlung, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgen konnte) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Behandlung und dem Zeitpunkt des nachfolgenden Rezidivs mindestens 12 Monate lagen. Der MMR-Status des Endometriumkarzinoms musste vor Randomisierung mittels Ventana MMR Immunhistochemie Panel bestimmt werden. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt.

Insgesamt wurden 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Verhältnis 1:1:1 zufällig einem der 3 Behandlungsarme zugeteilt (Arm A, N = 241; Arm B, N = 238; Arm C, N = 239). Stratifiziert wurde dabei nach MMR-Status (defizient vs. profizient), Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und geographischer Region (Asien vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Durvalumab und Olaparib erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation.

In allen 3 Studienarmen wurde als Chemotherapie jeweils Carboplatin + Paclitaxel verabreicht. In der Fachinformation von Durvalumab liegen keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin + Paclitaxel vor. Die in der Studie DUO-E eingesetzten Dosierungen bzw. Dosisreduktionen für Paclitaxel und Carboplatin entsprechen den Leitlinienempfehlungen.

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin + Paclitaxel in Kombination mit Durvalumab oder Placebo über mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen. Anschließend erhielten die Patientinnen, die keine Anzeichen für eine radiologische Krankheitsprogression aufwiesen, je nach Therapiearm eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B), Durvalumab + Olaparib (Arm C) oder Placebo (Arm A).

Der Arm B ist für die Bewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.1), bis zur klinischen Verschlechterung nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt der Studie DUO-E war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten festgelegt. In der Studie DUO-E wurde im Kontrollarm (Arm A) Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo in der Erhaltungsphase eingesetzt. Damit war die Studie in der Erhaltungsphase nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Die in der Studie DUO-E während der Erhaltungsphase durchgeführten Untersuchungen, insbesondere bildgebende Untersuchungen, weichen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Insgesamt wird allerdings davon ausgegangen, dass die Erhaltungsphase im Vergleichsarm eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstellt.

Relevante Teilpopulation und Datenschnitt

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib nur für Patientinnen mit pMMR-Status zugelassen. In die Studie DUO-E wurden sowohl Patientinnen mit pMMR-Status als auch Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz(dMMR)-Status eingeschlossen. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DUO-E vor, die nur Patientinnen mit pMMR-Status umfasst (Interventions- [Arm C] vs. Kontrollarm [Arm A]: 191 vs. 192 Patientinnen). Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 12.04.2023 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DUO-E als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben aufgrund von großen Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien ein hohes Verzerrungspotenzial. Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es zusätzlich zu den Unsicherheiten bei den

verabreichten Folgetherapien für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf. Es ergibt sich somit ein hohes Verzerrungspotenzial aller Effektschätzungen zu patientenberichteten Daten.

Für alle Ereignisse der Kategorie Nebenwirkungen, ausgenommen myelodysplastisches Syndrom (MDS) / akute myeloische Leukämie (AML) (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]), ist der Abbruch der Beobachtung an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Die umfangreichen vorzeitigen Therapieabbrüche, hinter denen viele potenziell informative Gründe stehen, führen für diese Ergebnisse, ausgenommen Abbruch wegen UEs, jeweils zu einem hohem Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt MDS / AML (SUEs), welcher bis zum Studienende beobachtet wurde, wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vor. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung nicht belegt.

Morbidität

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und PGIS erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Change (PGIC) erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung betrachtet.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln / Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen, nicht mehr als geringfügig. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vor. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt sexuelle / vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für die mittels PGIS erhobenen Symptomatik damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, PGIC)

Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Daten vor. Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt Gesundheitszustand damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung betrachtet.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für

Patientinnen ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt PRO-CTCAE, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

MDS / AML (SUEs)

Für den Endpunkt MDS / AML (SUEs) trat in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Pneumonitis (schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für das Gesamtüberleben bezieht sich der beobachtete Effekt auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (je nach Endpunkt bis zur 2. Krankheitsprogression, bis zum Beginn der 1. Folgetherapie bzw. zum Behandlungsende [zuzüglich maximal 90 Tage]).

Das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline stellt für verschiedene Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund der Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennt abgeleitet. Das Merkmal Alter stellt für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) einen Effektmodifikator dar. Die Ergebnisse dieser Subgruppen-Analysen werden bei der Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Krankheitsstatus zu Baseline jedoch nicht berücksichtigt, da die Verteilung der Patientinnen aus den Subgruppen < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre auf die Subgruppen neu diagnostiziert vs. rezidivierend unbekannt ist.

Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung

Für Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen

erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen auf der negativen Seite bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der negativen Seite steht für diese Patientinnen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Des Weiteren zeigen sich bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung ebenfalls Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Studienbeginn aufgrund der vorliegenden negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib.

Tabelle 3: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib –
 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d , gefolgt von beobachtendem Abwarten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^e ▪ Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>c. Gemäß Fachinformation wird Olaparib angewendet bei Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>d. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Gemäß G-BA ist für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>e. In die Studie DUO-E wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib (im Folgenden Durvalumab + Olaparib) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d , gefolgt von beobachtendem Abwarten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>c. Gemäß Fachinformation [2] wird Olaparib angewendet bei Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>d. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Gemäß G-BA ist für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>	

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase mit Durvalumab + Olaparib wird als Erhaltungstherapie bezeichnet. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die gesamte Therapiestrategie.

Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, wobei er für seine Teilpopulation 2 eine vom G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie benennt:

- Teilpopulation 1: Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die – trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie – eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt:
 - Carboplatin + Paclitaxel
- Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
 - Pembrolizumab + Lenvatinib

Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die Teilpopulation 1 weitgehend der Festlegung des G-BA. Der pU benennt zwar keine Erhaltungstherapie mit beobachtendem Abwarten, diese Abweichung bleibt jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Für Teilpopulation 2 weicht der pU von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichung des pU bleibt ebenfalls ohne Konsequenz, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellung bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab + Olaparib (Stand zum 02.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab + Olaparib (letzte Suche am 02.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab + Olaparib (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab + Olaparib (letzte Suche am 02.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 03.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT DUO-E und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens für seine Teilpopulation 1 heran. Für seine Teilpopulation 2 identifiziert der pU keine relevante Studie und legt in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor (zu den vom pU gebildeten Teilpopulationen siehe Kapitel I 2).

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib vs. Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D9311C00001 (DUO-E ^c)	ja	ja	nein	ja [3-6]	ja [7-9]	ja [10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT DUO-E. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein, der die Studie DUO-E für seine Teilpopulation 1 (siehe Kapitel I 2) heranzieht.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
DUO-E	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit primär fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem ^d Endometriumkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem dMMR- oder pMMR-Status ▪ ohne vorherige systemische Chemotherapie^e ▪ ECOG-PS ≤ 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A: Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo^f (N = 241)^g ▪ Arm B: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Placebo^f (N = 238)^{g, h} ▪ Arm C: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib^f (N = 239)^g <p>davon relevante Teilpopulation (pMMR-Statusⁱ):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A: Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo (n = 192) ▪ Arm C: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib (n = 191) 	<p>Screening: 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, klinischen Verschlechterung nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung</p> <p>Beobachtung^j: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Studienende</p>	<p>202 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Estland, Griechenland, Hongkong, Indien, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Litauen, Mexiko, Polen, Republik Korea, Russland, Singapur, Spanien, Ungarn, USA</p> <p>05/2020–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30.06.2022^k ▪ 12.04.2023^l ▪ 18.10.2023^m 	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. d. mit geringer Heilungschance durch eine Operation allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie e. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ist eine vorherige systemische Krebstherapie zulässig, wenn sie im Rahmen einer adjuvanten Behandlung (als Teil der vorbereitenden / adjuvanten Krebstherapie, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Radiochemotherapie erfolgt sein kann) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis und dem Rezidiv ≥ 12 Monate lagen. f. Patientinnen, die während der Chemotherapie-Phase nicht progredient waren (d. h. komplettes Ansprechen [CR], partielles Ansprechen [PR] oder stabile Erkrankung [SD]), gingen in die Erhaltungphase über und erhielten Placebo (Arm A), Durvalumab + Placebo (Arm B) bzw. Durvalumab + Olaparib (Arm C). g. Die Rekrutierung in die globale Population erfolgte bis 718 Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden (Randomisierung der letzten Patientin am 20.04.2022). Anschließend wurde die Rekrutierung in China und Hong Kong fortgesetzt bis dort weitere 87 Patientinnen eingeschlossen waren. Ein Studienbericht liegt laut Angabe des pU für die China-Kohorte noch nicht vor. Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt. h. Der Arm B ist für die Bewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt. i. gemäß Stratifizierungsfaktor der Randomisierung j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. k. Futility-Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von 150 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm B vs. Arm A bzw. 141 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm C vs. Arm A (erwartet ca. 2 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin) l. Primäre Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 299 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm B vs. Arm A und etwa 281 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm C vs. Arm A (erwartet ca. 43 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin). Zu diesem Zeitpunkt sollte auch die 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt werden. m. der FDA im Rahmen des 120-Tage-Safety-Updates vorgelegter Datenschnitt</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DUO-E	<u>6 Zyklen à 3 Wochen^{c, d}</u> Durvalumab 1120 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin AUC 6 i. v. an Tag 1 eines Zyklus	<u>6 Zyklen à 3 Wochen^{c, d}</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin AUC 6 i. v. an Tag 1 eines Zyklus
	<u>Erhaltungstherapie (ab Zyklus 7^c)</u> Durvalumab 1500 mg i. v. alle 4 Wochen ^e + Olaparib 600 mg/Tag oral (2-mal täglich 300 mg) ^{e, f}	<u>Erhaltungstherapie (ab Zyklus 7^c)</u> Placebo i. v. alle 4 Wochen ^e + Placebo oral (2-mal täglich) ^{e, f}
Dosisanpassung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin: Dosisreduktion auf AUC 5 kann für Patientinnen, die zuvor eine Strahlentherapie des Beckens erhielten, erwogen werden ▪ Carboplatin und Paclitaxel: Dosisanpassung gemäß den lokalen klinischen Richtlinien erlaubt; Substitution von Carboplatin durch Cisplatin bzw. von Paclitaxel durch nab-Paclitaxel oder Docetaxel war möglich ▪ Durvalumab: keine Dosisreduktionen erlaubt^g ▪ Olaparib: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Toxizität: 2 Dosisreduktionen in 50 mg-Schritten erlaubt (250 mg 2-mal täglich und anschließend 200 mg 2-mal täglich) ▫ bei moderater Nierenfunktionsstörung: Dosisreduktion auf 200 mg 2-mal täglich ▫ bei gleichzeitiger Einnahme von starken bzw. moderaten CYP3A-Inhibitoren (erlaubt nur wenn keine andere alternative Medikation infrage kommt): Dosisreduktion auf 100 mg bzw. 150 mg 2-mal täglich 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn^h ▪ allogene Organtransplantation ▪ vorherige allogene Knochenmarktransplantation oder doppelte Nabelschnurbluttransplantation ▪ Strahlentherapie von > 30 % des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation, Strahlentherapie (ausgenommen palliativ) während der Studie ▪ vorherige Therapie mit PARP-Inhibitoren ▪ vorherige (innerhalb von 2 Wochen vor der 1. Dosis von Durvalumab) oder gleichzeitig verabreichte Immunsuppressiva (z. B. systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison oder -Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin, Tumornekrosefaktor-Blocker) ▪ monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder PD-L2 gerichtete immunsuppressive Therapien ▪ jede andere gleichzeitig verabreichte Chemotherapie, Immuntherapie sowie biologische oder hormonale Therapie zur onkologischen Behandlung als die Prüftherapie ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor bis 30 Tage nach der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ gleichzeitig verabreichte starke oder mäßige CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren (begleitend nur erlaubt, wenn keine andere alternative Medikation infrage kommt; alternativ Auswaschphase von 2 bis 5 Wochen [je nach Wirkstoff] vor Beginn der Studienmedikation) ▪ EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) ▪ systemische Kortikosteroide ≤ 10 mg/Tag Prednison oder -Äquivalent ▪ Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen 	
	<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. Falls aufgrund von Toxizität erforderlich, können als Minimum 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie verabreicht werden. Um in die Erhaltungstherapie übergehen zu können, müssen die Patientinnen mindestens 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. d. Folgende Reihenfolge der Studienbehandlung wurde gemäß Studienprotokoll empfohlen: 1. Durvalumab / Placebo, 2. Paclitaxel, 3. Carboplatin e. Bei Absetzen einer Komponente der Studienmedikation aufgrund von Toxizität, konnte die andere Studienmedikation fortgesetzt werden. f. Beginn der Behandlung mindestens 3 Wochen und höchstens 9 Wochen nach dem letzten Tag der Chemotherapie-Infusion; Wenn die Patientin die Erhaltungstherapie mit Olaparib / Placebo nicht innerhalb von 9 Wochen beginnen konnte, sollte in der Erhaltungstherapie allein die Behandlung mit Durvalumab (1500 mg) / Placebo alle 4 Wochen fortgesetzt werden. g. Patientinnen mit ≤ 30 kg Körpergewicht sollen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhalten bis sich das Körpergewicht auf > 30 kg erhöht hat. h. lokaler Eingriff an isolierten Läsionen in palliativer Absicht oder für diagnostisches Staging erlaubt</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; CYP3A: Cytochrom P450 3A; i. v. intravenös; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Studiendesign

Die Studie DUO-E ist eine noch laufende 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von

- Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo (Arm A),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status. Neben Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung im International-Federation-of-Gynecology-and-Obstetrics(FIGO)-Stadium III oder im FIGO-Stadium IV wurden auch Patientinnen mit Rezidiv, deren Heilungschancen durch eine Operation allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie gering sind, eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Nur für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Behandlung zulässig, sofern diese im Rahmen einer adjuvanten Behandlung (als Teil der vorbereitenden bzw. adjuvanten Krebsbehandlung, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgen konnte) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Behandlung und dem Zeitpunkt des nachfolgenden Rezidivs mindestens 12 Monate lagen. Der MMR-Status des Endometriumkarzinoms musste vor Randomisierung mittels Ventana MMR Immunhistochemie Panel bestimmt werden. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt.

Insgesamt wurden 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Verhältnis 1:1:1 zufällig einem der 3 Behandlungsarme zugeteilt (Arm A, N = 241; Arm B, N = 238; Arm C, N = 239). Stratifiziert wurde dabei nach MMR-Status (defizient vs. profizient), Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und geographischer Region (Asien vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Durvalumab und Olaparib erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation [2,11].

In allen 3 Studienarmen wurde als Chemotherapie jeweils Carboplatin + Paclitaxel verabreicht. In der Fachinformation von Durvalumab liegen keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin + Paclitaxel vor. Die in der Studie DUO-E eingesetzten Dosierungen bzw. Dosisreduktionen für Paclitaxel und Carboplatin entsprechen den Leitlinienempfehlungen

[12,13]. In der Studie DUO-E wurde die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel gemäß Fachinformation [11] auf maximal 6 Behandlungszyklen eingeschränkt. Die Anzahl der Zyklen konnte aufgrund von Toxizität auf 4 Zyklen reduziert werden. Allerdings werden mindestens 4 Zyklen der Chemotherapie benötigt, um darauffolgend in die Erhaltungsphase überzugehen. Insgesamt sind das Therapieregime und die Dosierung nachvollziehbar.

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin + Paclitaxel in Kombination mit Durvalumab oder Placebo über mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen. Anschließend erhielten die Patientinnen, die keine Anzeichen für eine radiologische Krankheitsprogression aufwiesen, je nach Therapiearm eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B), Durvalumab + Olaparib (Arm C) oder Placebo (Arm A).

Der Arm B ist für die Bewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht mehr dargestellt.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte bis zur objektiven Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.1), bis zur klinischen Verschlechterung nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt der Studie DUO-E war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten festgelegt.

In der Studie DUO-E wurde im Kontrollarm (Arm A) Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo in der Erhaltungsphase eingesetzt. Damit war die Studie in der Erhaltungsphase nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Im Folgenden wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. der Erkennung von Krankheitsprogressionen in der Studie DUO-E während der Erhaltungsphase durchgeführt:

- Untersuchung von Brustkorb, Abdomen und Becken (sowie jegliche zu Studienbeginn identifizierte betroffene Körperregion bzw. jegliche Körperregion, in der neue Läsionen vermutet werden) mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) alle 12 Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression

- Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) sowie ECOG-PS alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- körperliche Untersuchung alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression (Umfang der Untersuchung abhängig von den klinischen Anzeichen oder Symptomen)

Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [12] empfiehlt klinische gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren 4 und 5 halbjährlich. Körperliche Untersuchungen fanden in der Studie DUO-E in der Studie DUO-E häufiger als von den Leitlinien empfohlen statt (alle 4 Wochen). Inwiefern gynäkologische Untersuchungen in der Studie DUO-E Teil der körperlichen Untersuchungen waren geht aus den Studienunterlagen nicht explizit hervor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass gynäkologische Untersuchungen hiervon umfasst sind. Hinsichtlich der bildgebenden Verfahren gibt die S3-Leitlinie [12] die Empfehlung bei asymptomatischen Patientinnen keine bildgebenden Untersuchungen durchzuführen. Dagegen fanden in der Studie DUO-E die bildgebenden Untersuchungen unabhängig von der vorliegenden Symptomatik in kurzen Abständen statt (alle 3 Monate). Insgesamt wird allerdings davon ausgegangen, dass die Erhaltungsphase im Vergleichsarm eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstellt.

Relevante Teilpopulation der Studie DUO-E

Gemäß Fachinformation [11] ist Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Durvalumab + Olaparib nur für Patientinnen mit pMMR-Status zugelassen. In die Studie DUO-E wurden sowohl Patientinnen mit pMMR-Status als auch Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz(dMMR)-Status eingeschlossen. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zur Teilpopulation der Studie DUO-E vor, die nur Patientinnen mit pMMR-Status umfasst (Interventions- [Arm C] vs. Kontrollarm [Arm A]: 191 vs. 192 Patientinnen). Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Kohorten

Gemäß Studienprotokoll sollten in die Studie DUO-E Patientinnen global (einschließlich China) rekrutiert werden, bis etwa 699 Patientinnen randomisiert sind (globale Population). Mit Erreichen dieser Patientenzahlen sollte die globale Rekrutierung beendet werden. Sofern erforderlich, sollte gemäß Studienprotokoll anschließend die Rekrutierung in China und Hong Kong fortgesetzt werden bis insgesamt etwa 129 Patientinnen eingeschlossen wurden (China-Kohorte).

Im Studienbericht wird die globale Population (n = 718; Randomisierung der letzten Patientin am 20.04.2022), die insgesamt 42 Patientinnen aus China und Hong Kong umfasst, dargestellt.

Auch die in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Daten zur relevanten Teilpopulation basieren auf der globalen Population. Nach dem Abschluss der Rekrutierung in die globale Population wurden weitere 87 Patientinnen in China und Hong Kong in die Studie eingeschlossen (11 % bezogen auf die gesamte Studienpopulation von 805 Patientinnen). Es ist davon auszugehen, dass sich hierunter auch Patientinnen mit pMMR befinden, die für die vorliegende Fragestellung relevant sind. Der pU legt in Modul 4 keine Daten für diese Patientinnen vor, ein Studienbericht existiert laut Angabe des pU für die China-Kohorte noch nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher davon ausgegangen, dass für die Patientinnen aus der China-Kohorte bisher keine Ergebnisse vorliegen. Die vom pU vorgelegten Daten basierend auf der globalen Population werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Für die laufende Studie DUO-E wurden bislang 3 Datenschnitte durchgeführt:

- Datenschnitt vom 30.06.2022: Futility-Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von mindestens 50 % der geplanten Anzahl an PFS-Ereignissen (d. h. 150 von 299 bzw. 141 von 281 PFS-Ereignissen) für den Vergleich Arm B vs. Arm A bzw. Arm C vs. Arm A (ca. 2 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin)
- Datenschnitt vom 12.04.2023: Primäre Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 299 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm B vs. Arm A und etwa 281 PFS-Ereignissen für den Vergleich Arm C vs. Arm A (ca. 43 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin); Zu diesem Zeitpunkt sollte auch die 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt werden.
- Datenschnitt vom 18.10.2023: der Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen des 120-Tage-Safety-Updates vorgelegter Datenschnitt

Der pU legt den präspezifizierten Datenschnitt vom 12.04.2023 für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Damit ist der Datenschnitt vollständig gemäß den Anforderungen der Dossievorlagen (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]) vor. Für den Datenschnitt vom 18.10.2023 legt der pU Auswertungen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU für alle Endpunktkategorien ausgenommen Nebenwirkungen den Datenschnitt vom 12.04.2023 heran. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zieht er den Datenschnitt vom 18.10.2023 heran.

Aus den verfügbaren Informationen geht nicht hervor, dass die FDA den vom pU vorgelegten Datenschnitt vom 18.10.2023 explizit nachgefordert hat. Für die Nutzenbewertung wird daher der präspezifizierte Datenschnitt vom 12.04.2023 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
DUO-E	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ^c
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, PGIS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	▪ bis zur 2. Krankheitsprogression ^d oder Tod (PFS2) ▪ bis zur 2. Krankheitsprogression ^d oder Tod (PFS2)
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24	▪ bis zur 2. Krankheitsprogression ^d oder Tod (PFS2)
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer PRO-CTCAE, MDS / AML) PRO-CTCAE MDS / AML (SUEs ^e)	▪ bis zum früheren der folgenden beiden Zeitpunkte: ▫ Beginn der 1. Folgetherapie ▫ Ende des Nachbeobachtungszeitraums (30 Tage nach der letzten Dosis von Olaparib / Placebo oder 90 Tage nach letzter Dosis von Durvalumab / Placebo [je nachdem, was zuletzt eintritt]) ▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ▪ bis zum Studienende
a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. präspezifiziert für die globale Population nach Eintreten von etwa 280 Ereignissen für den Vergleich Arm B vs. Arm A sowie den Vergleich Arm C vs. Arm A (ca. 63 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin) d. definiert als frühestes Progressionsereignis nach der 1. Folgetherapie e. alle MDS / AML-Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll als SUEs erfasst AML: akute myeloische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; PFS: progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist eine Nachbeobachtung bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder der finalen Analyse zum Gesamtüberleben vorgesehen.

Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist positiv anzumerken, dass diese über die 1. Krankheitsprogression hinaus bis zur 2. Krankheitsprogression oder Tod (PFS2) weiter beobachtet wurden. Im Fall der 2. Krankheitsprogression handelt es sich im Vergleich zum Gesamtüberleben dennoch um eine verkürzte Beobachtung.

Die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (ausgenommen myelodysplastisches Syndrom [MDS] / akute myeloische Leukämie [AML]) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Beginn der 1. Folgetherapie oder für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben werden, je nachdem was zuerst eintritt. Auch für die mittels Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) erhobenen symptomatischen unerwünschten Ereignisse (UEs) ist die Beobachtungszeit systematisch verkürzt, da die Beobachtung nur den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage umfasst. Für MDS / AML ist hingegen eine Nachbeobachtung bis zum Studienende vorgesehen.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass die oben genannten verkürzt beobachteten Endpunkte über den gesamten Zeitraum – wie das Überleben sowie MDS / AML – erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie DUO-E mit pMMR-Status.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a N ^c = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b N ^c = 192
DUO-E		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (10)
Abstammung, n (%)		
weiß	104 (55)	113 (59)
asiatisch	57 (30)	58 (30)
schwarz oder afroamerikanisch	13 (7)	8 (4)
andere	9 (5)	10 (5)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	6 (3)	0 (0)
einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (< 1)	2 (1)
nicht berichtet	1 (< 1)	1 (< 1)
Region, n (%)		
Asien ^d	54 (28)	54 (28)
Rest der Welt	137 (72)	138 (72)
ECOG-PS, n (%)		
0	135 (71)	127 (66)
1	56 (29)	65 (34)
2	0 (0)	0 (0)
histologischer Typ, n (%)		
endometrioid	107 (56)	98 (51)
serös	42 (22)	52 (27)
Karzinosarkom	18 (9)	19 (10)
gemischt, epithelial	8 (4)	8 (4)
andere	5 (3)	5 (3)
klarzellig	8 (4)	7 (4)
undifferenziert	3 (2)	3 (2)
muzinös	0 (0)	0 (0)
Krankheitsstatus zu Baseline ^e , n (%)		
rezidivierend	99 (52)	101 (53)
neu diagnostiziert	92 (48)	91 (47)
FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der primären Diagnose, n (%)		
IA	22 (12)	28 (15)
IB	26 (14)	22 (11)
II	6 (3)	11 (6)
IIIA	13 (7)	8 (4)
IIIB	6 (3)	4 (2)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a N^c = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b N^c = 192
IIIC	19 (10)	22 (11)
IIIC1	12 (6)	15 (8)
IIIC2	7 (4)	7 (4)
nicht spezifiziert	0 (0)	0 (0)
IVA	0 (0)	0 (0)
IVB	98 (51)	96 (50)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Klassifizierung der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
metastasiert	156 (82)	163 (85)
lokal fortgeschritten	21 (11)	20 (10)
fehlend	14 (7)	9 (5)
Krankheitsdauer: Zeit seit letzter Progression bis Randomisierung – rezidivierende Patientinnen [Wochen], MW (SD)	N = 101 8,1 (6,3)	N = 102 8,6 (10,8)
vorherige Debulking-Operation, n (%)	167 (87)	164 (85)
vorherige Chemotherapie, n (%)	50 (26)	46 (24)
vorherige Krebstherapien nach Wirkstoffklassen ^f , n (%)		
zytotoxische Chemotherapie	50 (26)	46 (24)
Hormontherapie	0 (0)	2 (1)
zielgerichtete Therapie	1 (< 1)	0 (0)
Radiotherapie	67 (35)	53 (28)
Therapieabbruch gesamt ^g , n (%) ^h	N = 191 117 (61)	N = 190 159 (84)
Therapieabbruch Durvalumab / Placebo, n (%) ⁱ	N = 191 121 (63)	N = 190 160 (84)
Therapieabbruch Olaparib / Placebo, n (%) ^j	N = 151 87 (58)	N = 144 115 (80)
Studienabbruch, n (%) ^k	56 (29)	70 (36)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a N ^c = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b N ^c = 192
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. Anzahl randomisierter Patientinnen; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Bei Therapieabbruch handelt es sich um die Anzahl an Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. d. davon aus China: 10 vs. 10 Patientinnen, bzw. 5 % vs. 5 % des Interventions- vs. Kontrollarms e. gemäß Stratifizierungsfaktor der Randomisierung; im Interventions- vs. Kontrollarm lag bei 11 vs. 10 der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung bei initialer Diagnose FIGO-Stadium III vor, bei 78 vs. 77 Patientinnen FIGO-Stadium IV f. Sofern Patientinnen mehr als 1 Wirkstoff aus einer Wirkstoffklasse erhalten haben, werden sie für diese Wirkstoffklasse nur einmal gezählt. g. Anzahl Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes keinen der folgenden Wirkstoffe mehr erhalten haben: Carboplatin (oder Cisplatin als Ersatzwirkstoff), Paclitaxel (oder nab-Paclitaxel als Ersatzwirkstoff), Durvalumab / Placebo, Olaparib / Placebo; Im Kontrollarm haben 2 Patientinnen keine Behandlung erhalten. h. Gründe für den Therapieabbruch des zuletzt abgebrochenen Wirkstoffs / Placebo wurden nicht angegeben. i. häufige Gründe für den Therapieabbruch von Durvalumab bzw. Placebo im Interventions- vs. Kontrollarm waren: objektive Krankheitsprogression bei 47 % vs. 63 %, UE bei 10 % vs. 7 % der Randomisierten j. häufige Gründe für den Therapieabbruch von Olaparib bzw. Placebo im Interventions- vs. Kontrollarm waren: objektive Krankheitsprogression bei 32 % vs. 52 %, UE bei 8 % vs. 2 % der Randomisierten k. häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligungserklärung bei 6 % vs. 7 % der Randomisierten; Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 23 % vs. Kontrollarm: 29 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen waren im Mittel etwa 63 Jahre alt und mehrheitlich weißer (57 %) oder asiatischer (30 %) Abstammung. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0). Eine rezidierte Erkrankung lag bei etwa 52 % der Patientinnen vor, bei den Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung lag bei etwa 11 % bzw. 85 % das FIGO-Stadium III bzw. IV bei initialer Diagnose vor. Vor Studienbeginn wurden 86 % der Patientinnen aufgrund des Endometriumkarzinoms operiert und 35 % im Interventionsarm bzw. 28 % im Kontrollarm bestrahlt. 25 % der Patientinnen haben bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Da die Patientinnen gemäß Einschlusskriterien für das aktuelle Stadium noch keine systemische Therapie erhalten haben durften, ist davon

auszugehen, dass es sich hierbei um die neoadjuvante bzw. adjuvante Behandlung der primären Erkrankung der Patientinnen mit Rezidiv handelt.

Die Erhaltungsphase haben im Interventionsarm 79 % der Patientinnen, im Kontrollarm 75 % der Patientinnen begonnen. Der Anteil an Patientinnen mit Therapieabbruch unabhängig von der Therapiephase ist im Interventionsarm mit 61 % niedriger als im Kontrollarm mit 84 %. Die Studie abgebrochen haben 29 % der Patientinnen im Interventionsarm bzw. 36 % der Patientinnen im Kontrollarm.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b N = 192
DUO-E		
Behandlungsdauer für Carboplatin ^c		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Behandlungsdauer für Paclitaxel ^d		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Behandlungsdauer für Durvalumab / Placebo [Monate ^e]		
	N = 191	N = 190
Median [Min; Max]	10,6 [0,2; 32,3]	8,7 [0,2; 32,5]
Mittelwert (SD)	11,7 (7,0)	9,5 (5,7)
Behandlungsdauer für Olaparib / Placebo [Monate ^e]		
	N = 151	N = 144
Median [Min; Max]	8,5 [0,1; 28,2]	5,5 [-0,1; 28,6]
Mittelwert (SD)	9,3 (6,2)	7,1 (5,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^f	N = 191	N = 192
Median [Min; Max]	17,3 [0,2; 33,4]	16,5 [0,2; 32,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (Symptomatik) ^g		
	N = 191	N = 192
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	12,4 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-EN24		
Median [Min; Max]	11,7 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PGIS		
Median [Min; Max]	11,7 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (Gesundheitszustand) ^g		
	N = 191	N = 192
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	11,7 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PGIC		
Median [Min; Max]	13,3 [0,0; 32,8]	10,3 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b N = 192
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^g	N = 191	N = 192
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	12,4 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-EN24		
Median [Min; Max]	11,7 [0,0; 32,8]	9,6 [0,0; 32,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 191	N = 190
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer PRO-CTCAE, MDS/AML) ^h		
Median [Min; Max]	12,5 [0,2; 33,2]	10,1 [0,2; 32,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PRO-CTCAE	k. A.	k. A.
MDS/AML (SUEs) ⁱ	N = 191	N = 190
Median [Min; Max]	17,1 [0,2; 33,3]	16,5 [0,2; 32,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib</p> <p>b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo</p> <p>c. Anzahl der erhaltenen Carboplatin-Infusionen (oder Cisplatin als Ersatzstoff) bzw. Placebo-Infusionen im Intervention- vs. Kontrollarm, MW (SD): 5,5 (1,1) vs. 5,5 (1,2); Median [Min; Max]: 6,0 [1; 6] vs. 6,0 [1; 6]; geplant war die Gabe von mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen (siehe Tabelle 7)</p> <p>d. Anzahl der erhaltenen Paclitaxel-Infusionen (oder nab-Paclitaxel als Ersatzstoff) bzw. Placebo-Infusionen im Intervention- vs. Kontrollarm erhalten, MW (SD): 5,5 (1,1) vs. 5,5 (1,3); Median [Min; Max]: 6,0 [1; 7] vs. 6,0 [1; 7]; geplant war die Gabe von mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen (siehe Tabelle 7)</p> <p>e. eigene Berechnung aus Angaben des pU in Wochen; bei der Behandlungsdauer für Placebo für Olaparib im Kontrollarm gibt der pU einen negativen Wert als Minimum an, dies ist unplausibel</p> <p>f. In die Berechnung gehen alle Patientinnen mit der für sie beobachteten Zeit bis Ereignis oder Zensurierung ein.</p> <p>g. In die Berechnung gehen alle Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienbehandlung mit der für sie beobachteten Zeit bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte ein: letzte Fragebogen-Erhebung, Tod, Datenschnitt. Bei Patientinnen ohne verwertbare Erhebung im Studienverlauf, ist die Beobachtungsdauer auf 1 Tag gesetzt. Außer für den PGIC ist für Patientinnen, die keinen Baselinewert haben, die Beobachtungsdauer ebenfalls auf 1 Tag gesetzt.</p> <p>h. In die Berechnung gehen alle Patientinnen mit mindestens einer Dosis der Studienbehandlung mit der für sie beobachteten Zeit bis zur Zensurierung ein. Zensurierung findet bei Initiierung der ersten antineoplastischen Folgetherapie oder zum Ende der Nachbeobachtung statt, je nachdem, was früher eintrat. Das Ende der Nachbeobachtung lag 30 Tage nach Abbruch von Olaparib / Placebo oder 90 Tage nach Abbruch von Durvalumab / Placebo, je nachdem, was zuletzt eintrat.</p> <p>i. In die Berechnung gehen alle Patientinnen mit der für sie beobachteten Zeit bis zum Rückzug der Einverständniserklärung, „Loss-to Follow-up“, Studienende oder Tod ein.</p>		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b
Dauer Studienphase	N = 191	N = 192
Endpunktkategorie / Endpunkt		
AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; MDS: myelodysplastisches Syndrom; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer für Durvalumab bzw. Placebo ist im Interventionsarm mit ca. 11 Monaten länger als im Kontrollarm mit ca. 9 Monaten. Auch die mediane Behandlungsdauer für Olaparib bzw. Placebo ist mit ca. 9 Monaten im Interventionsarm länger als im Kontrollarm mit ca. 6 Monaten.

Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben sowie MDS / AML liegen im Median bei etwa 17 Monaten im Interventions- und Kontrollarm. Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (ausgenommen PGIC) und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Median bei etwa 12 Monaten im Interventionsarm und bei etwa 9 Monaten im Kontrollarm. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (ausgenommen PRO-CTCAE, MDS / AML) sowie PGIC beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm etwa 13 Monate und im Kontrollarm etwa 10 Monate. Für die mittels PRO-CTCAE erhobenen symptomatischen UEs liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Da die Erhebung für den PRO-CTCAE an das Behandlungsende geknüpft war (bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; siehe Tabelle 8), wird davon ausgegangen, dass auch die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich ist. Insgesamt sind die Beobachtungsdauern für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen MDS / AML) zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich.

Insgesamt ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen MDS/AML) gegenüber den Endpunkten zu Mortalität sowie MDS / AML, die über den gesamten Zeitraum erhoben werden, verkürzt.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b

Studie (Datenschnitt) Wirkstoffklasse ^c Wirkstoff ^c	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b N = 192
DUO-E (Datenschnitt 18.10.2023)		
Gesamt (alle Folgetherapie-Linien) ^{d, e}	94 (49,2)	114 (59,4)
Immuntherapie	29 (30,9)	53 (46,5)
Pembrolizumab	28 (29,8)	47 (41,2)
Hormontherapie	8 (8,5)	14 (12,3)
Letrozol	3 (3,2)	7 (6,1)
zytotoxische Chemotherapie	55 (58,5)	48 (42,1)
Carboplatin	24 (25,5)	13 (11,4)
Cisplatin	9 (9,6)	8 (7,0)
Doxorubicin	10 (10,6)	13 (11,4)
Doxorubicin Hydrochlorid	13 (13,8)	6 (5,3)
Doxorubicin, liposomal	6 (6,4)	5 (4,4)
Paclitaxel	17 (18,1)	12 (10,5)
zielgerichtete Therapie	34 (36,2)	57 (50,0)
Bevacizumab	5 (5,3)	9 (7,9)
Lenvatinib	15 (16,0)	32 (28,1)
Lenvatinib Mesilat	8 (8,5)	8 (7,0)
Radiopharmaka	0 (0)	0 (0)
Strahlentherapie	25 (26,6)	28 (24,6)
andere	1 (1,1)	4 (3,5)
a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. auf Ebene der Wirkstoffklassen / Wirkstoffe jeweils eigene Berechnung bezogen auf alle Patientinnen mit (mindestens 1) Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation d. auf Wirkstoffebene $\geq 3\%$ der Patientinnen in ≥ 1 Behandlungsarm e. Sofern Patientinnen mehr als 1 Wirkstoff aus einer Wirkstoffklasse erhalten haben, werden sie für diese Wirkstoffklasse nur einmal gezählt. n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß Studienprotokoll war ein geplanter Wechsel der Patientinnen vom Kontrollarm in den Interventionsarm aufgrund einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Für den

Datenschnitt vom 12.04.2023 liegen im Dossier keine detaillierten Angaben zu Folgetherapien vor, die auch einzelne Wirkstoffe umfassen, sondern ausschließlich Angaben dazu, wie viele Patientinnen insgesamt eine Folgetherapie erhielten bzw. zu übergeordneten Wirkstoffkategorien. Basierend auf den Angaben zum Datenschnitt vom 18.10.2023 erhielten im Interventionsarm ca. 49 % (n = 94) der Patientinnen und im Kontrollarm ca. 59 % (n = 114) der Patientinnen eine Folgetherapie. Bis zum Datenschnitt vom 12.04.2023 erhielten im Interventionsarm dagegen insgesamt ca. 42 % (n = 80) der Patientinnen und im Kontrollarm ca. 56 % (n = 107) der Patientinnen eine Folgetherapie. Die Abweichungen werden als gering eingestuft, sodass näherungsweise die Angaben zu einzelnen Folgetherapien auf Wirkstoffebene basierend auf dem Datenschnitt vom 18.10.2023 betrachtet werden.

Eine Einschätzung, wie hoch der Anteil der Patientinnen ist, die insgesamt eine Folgetherapie bekommen haben, ist bezogen auf diejenigen, für die eine Folgetherapie infrage kommt, nur auf Basis der Angaben zum Datenschnitt vom 12.04.2023 möglich. Unter der Annahme, dass die Folgetherapien bei Patientinnen mit einem Progress der Erkrankung verabreicht wurden (n = 108 bzw. n = 148 gemäß Beurteilung der Prüferin bzw. des Prüfers; einschließlich Tod ohne vorherige Progression), hat ein Anteil von 74 % der Patientinnen mit Progress im Interventionsarm bzw. 72 % der Patientinnen mit Progress im Kontrollarm eine Folgetherapie erhalten. Ein relevanter Anteil von 26 % der Patientinnen mit Progress im Interventionsarm bzw. 28 % der Patientinnen mit Progress im Kontrollarm hat dagegen unter dieser Annahme keine Folgetherapie erhalten.

Die Anteile der basierend auf dem Datenschnitt vom 18.10.2023 eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen. Es erhielten 31 % bzw. 47 % der Patientinnen mit Folgetherapie eine Immuntherapie, dabei wurde Pembrolizumab (30 % vs. 41 %) am häufigsten eingesetzt. Im Interventionsarm erhielten mit 59 % mehr Patientinnen eine Chemotherapie als Folgetherapie als im Kontrollarm (42 %). Dabei wurden am häufigsten Carboplatin (26 % vs. 11 %) und Doxorubicin (11 % vs. 11 %) verabreicht. Von den Patientinnen mit Folgetherapien erhielten in den beiden Studienarmen vergleichbare Anteile eine Hormontherapie (9 % vs. 12 %). Eine Strahlentherapie erhielten 27 % bzw. 25 % der Patientinnen mit Folgetherapie.

Maßgeblich für die Bewertung der nach Krankheitsprogression verabreichten Folgetherapien sind die Leitlinienempfehlungen für primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe (pMMR-Status). Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [12] empfiehlt bei Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib. Zudem wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen vom G-BA für diese Therapie festgestellt [14]. Auf Basis dieser Leitlinienempfehlungen ist davon auszugehen, dass Immuntherapien wie Pembrolizumab in

Kombination mit Lenvatinib im deutschen Versorgungskontext wesentlich häufiger eingesetzt werden als in der Studie DUO-E. Auf Basis der vorliegenden Angaben wird daher davon ausgegangen, dass die in der Studie DUO-E verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard abbilden. Die Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für das Gesamtüberleben, die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und PGIS), den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe I 4.2)

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DUO-E	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DUO-E als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in der Studie DUO-E Carboplatin in einer Dosis von einer Fläche unter der Kurve (AUC) 5 bis AUC 6 und Paclitaxel in einer Dosis von 175 mg/m² eingesetzt worden seien, was den Therapiestandard adäquat abbilde [12,15].

Des Weiteren führt der pU aus, das mediane Erkrankungsalter der Teilpopulation mit pMMR-Status in der Studie DUO-E (64 Jahre) sei mit dem laut Robert-Koch-Institut (RKI) angegebenen medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren vergleichbar [16]. Zudem seien in die Studie DUO-E überwiegend Patientinnen kaukasischer Abstammung eingeschlossen worden (> 54 % der Patientinnen mit pMMR-Status). Entsprechend bildet laut pU die Studienpopulation den

deutschen Versorgungskontext adäquat ab. In der Gesamtschau geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse der Studie DUO-E auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien und für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels EORTC – Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24 (EORTC QLQ-EN24)
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand
 - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ-EN24
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs
 - myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)
 - Pneumonitis (schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b

Studie	Endpunkte														
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUE	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^c	MDS/AML ^d (SUEs)	Pneumonitis ^d (schwere UEs ^c)	Anämie (PT, schwere UEs ^c)	
DUO-E	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	

a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib
 b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE Grad ≥ 3.
 d. betrachtet wird die Operationalisierung gemäß der in der Studie erhobenen UE von speziellem Interesse; Erläuterungen siehe nachfolgenden Textabschnitt
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Relevante Operationalisierung

Der pU legt in Modul 4 A für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und PGIS), für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIC) und für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) jeweils Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung sowie ergänzend Analysen mittels gemischten Modells mit

Messwiederholungen (MMRM) vor. Für alle Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung mit dem Responsekriterium ≥ 10 Punkte waren in der Studie DUO-E nur für die körperliche Funktion und Rollenfunktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie die urologischen Symptome, gastrointestinalen Symptome und Rücken- und Beckenschmerzen (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhobenen Endpunkte die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die anderen Endpunkte werden die jeweils post hoc definierten Responsekriterien nachfolgend diskutiert.

Mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS) erhobene Symptomatik

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin ihre Symptomatik ihrer Krebserkrankung innerhalb der letzten 7 Tage bewerten soll. Dabei gibt es 6 Antwortmöglichkeiten („keine Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“). Die Skala des PGIS wurde vom pU in Zahlenwerte von 1 bis 6 umgewandelt, wobei 1 bedeutet, dass die Patientin keine Symptome hat und 6, dass die Patientin eine sehr schwere Symptomatik hat. Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbildet. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Mittels Patient Global Impression of Change (PGIC) erhobener Gesundheitszustand

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin die Änderung ihres Gesundheitszustands im Vergleich zu vor Beginn der Studienmedikation bewertet. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „moderat besser“, „ein wenig besser“, „ungefähr gleich“, „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“, „viel schlechter“). Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, sind in der Auswertung des pU somit nicht berücksichtigt. Dies ist nicht adäquat, denn auch eine leichte Verschlechterung stellt eine von der Patientin wahrgenommene und damit patientenrelevante Veränderung dar. Die vom pU vorgelegten

Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Nebenwirkungen

Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In der Studie DUO-E sollte die Progression der Grunderkrankung gemäß Studienprotokoll von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt nicht als UE dokumentiert werden. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs liefern keine Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind (siehe I Anhang C). Bei einzelnen in der Studie aufgetretenen UEs, z. B. vaginale Blutungen ist eine Abgrenzung zu Ereignissen der Grunderkrankung nicht ohne weiteres möglich. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese ggf. auf einer Kombination aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen. Die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie DUO-E Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Der PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in denen eine Übersetzung des Fragebogens in Landessprache vorlag. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [17]. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie DUO-E aus dem PRO-CTCAE System 2 symptomatische UEs erhoben werden:

- Juckreiz
- Schüttelfrost

Für beide symptomatischen UEs wurde dabei das schlimmste Ausmaß („keine“ bis „sehr schwer“) innerhalb der letzten 7 Tage abgefragt. Für das UE Schüttelfrost wurde zusätzlich erhoben, wie oft dieses UE innerhalb der letzten 7 Tage auftrat.

Im Modul 4 legt der pU keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll wird die Auswahl der PRO-CTCAE Items damit begründet, dass die gewählten UEs nicht über andere

patientenberichtete Fragebogen erfasst seien. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche oder der Art der gesichteten Dokumente, macht der pU nicht. Anhand seiner Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass er die in A20-87 [17] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [18] oder Taarnhøj [19] nicht umgesetzt hat. Es lässt sich nicht erkennen, ob Nebenwirkungen von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib hinreichend abgebildet sind.

Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Immunvermittelte UEs

Bei PD-L1 Inhibitoren wie Durvalumab stellen immunvermittelte UEs einen relevanten Aspekt des Nebenwirkungsprofils dar. In der Studie DUO-E wurden für Durvalumab UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) erfasst, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache angenommen wird, die eine engmaschige Beobachtung und / oder eine Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und / oder Hormonersatztherapie erforderlich macht. Grundsätzlich könnten diese AESI für Durvalumab, abzüglich infusionsbedingter Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen, zur Abbildung von immunvermittelten UEs herangezogen werden, da die zugrunde liegenden Kategorien bzw. darin eingehenden PTs als hinreichende Annäherung angesehen werden. Der pU legt für die relevante Teilpopulation jedoch keine Ergebnisse zu immunvermittelten UEs basierend auf dieser Operationalisierung vor. Stattdessen basieren die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Daten auf einer Kombination der AESI für Durvalumab und den in der Studie erhobenen AESI für Olaparib (u. a. neue primäre Malignität, MDS / AML) sowie UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) für Durvalumab, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache weniger wahrscheinlich ist und / oder die meistens oder normalerweise durch andere Ursachen begründet sind. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht geeignet für die Abbildung von immunvermittelten UEs.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)

Alle MDS und AML-Ereignisse sollten gemäß Studienprotokoll als SUEs erfasst werden. In der Studie DUO-E wurde der kombinierte Endpunkt MDS / AML als AESI erhoben und anhand zweier PT-Listen (MDS bzw. maligne oder unspezifizierte Tumoren), die im Studienbericht beschrieben sind, definiert. Die PT-Liste des pU zu MDS kann im Abgleich mit der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) [narrow] MDS als geeignete Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Die PT-Liste des pU zu malignen oder unspezifizierten Tumoren wird als hinreichende Abbildung von Ereignissen, die

typischerweise einer AML zuzuordnen sind, angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU gibt in Modul 4 A nicht an, inwiefern das AESI MDS / AML in der relevanten Teilpopulation aufgetreten ist. Aus dem Studienbericht geht jedoch hervor, dass in der Gesamtpopulation – und somit auch in der relevanten Teilpopulation – bei keiner Patientin ein MDS- bzw. AML-Ereignis auftrat.

Pneumonitis (schwere UEs)

Für das spezifische UE Pneumonitis wird die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung [narrow] als hinreichende Annäherung zur Abbildung dieses spezifischen UE von Olaparib angesehen. Die PT-Liste des in der Studie für Olaparib definierten AESI Pneumonitis (bestehend aus der Subkategorie Interstitielle Lungenerkrankung) kann im Abgleich mit dieser SMQ als geeignete Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Der pU legt in Modul 4 Ergebnisse zu Pneumonitis (UEs, SUEs, schwere UEs) vor. Er gibt dabei jedoch nicht an, auf welcher Operationalisierung diese Ergebnisse basieren (Pneumonitis wurde in der Studie nicht nur als AESI für Olaparib, sondern auch als AESI für Durvalumab erhoben, dessen Operationalisierung jedoch nicht geeignet ist, die durch Olaparib verursachte inflammatorisch bedingte Pneumonitis vollumfänglich abzubilden). Aus dem Studienbericht geht hervor, dass die in der Gesamtpopulation aufgetretenen PTs zum größten Teil solche sind, die in der für dieses spezifische UE relevanten SMQ Interstitielle Lungenerkrankung enthalten sind, und die Ereigniszahlen zwischen den beiden Operationalisierungen für Olaparib und Durvalumab nahezu identisch sind. Die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Daten zu Pneumonitis (schwere UEs) werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUE	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^c	MDS / AML ^d (SUEs)	Pneumonitis ^d (schwere UEs ^c)	Anämie (PT, schwere UE ^c)
DUO-E	N	H ^e	H ^{e,f}	H ^{e,f}	– ^g	H ^{e,f}	H ^f	H ^f	N ^h	– ^g	– ^g	– ^g	N	H ^f	H ^f

a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib
 b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE Grad ≥ 3.
 d. betrachtet wird die Operationalisierung der in der Studie erhobenen UE von speziellem Interesse; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 e. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von Folgetherapien
 f. verkürzte Beobachtungsdauern aufgrund potentiell informativer Zensierungen
 g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgenden Textabschnitt).

AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die mittels PGIC sowie PRO-CTCAE erhobenen Endpunkte sowie zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2, Abschnitt Angaben zu Folgetherapien).

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen

keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf. Bei den Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 werden deshalb 15 % bzw. 22 % der Patientinnen im Interventions- bzw. Kontrollarm zu Tag 1 zensiert und tragen keine Information zu den Auswertungen bei. Beim EORTC QLQ-EN24 und der VAS des EQ-5D sind es 18 % bzw. 23 % und beim PGIS 18 % bzw. 24 %. Die Rückläufe an Fragebögen sinken außerdem im Verlauf der Studie stark weiter. Zusätzlich liegen für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ebenfalls Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien vor (siehe Abschnitt 13.2, Abschnitt Angaben zu Folgetherapien). Es ergibt sich somit ein hohes Verzerrungspotenzial aller Effektschätzungen zu patientenberichteten Daten. Zudem ist anzumerken, dass der pU in den Analysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung Zensierungen zum Todeszeitpunkt vornimmt, wenn vorher keine Verschlechterung aufgetreten ist. Geeigneter wäre eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Erhebung, dieser Aspekt allein würde in der vorliegenden Bewertung allerdings nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen.

Für alle Ereignisse der Kategorie Nebenwirkungen, ausgenommen MDS / AML (SUEs), ist der Abbruch der Beobachtung an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Die umfangreichen vorzeitigen Therapieabbrüche, hinter denen viele potenziell informative Gründe stehen (siehe Tabelle 9), führen für diese Ergebnisse, ausgenommen Abbruch wegen UEs, jeweils zu einem hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt MDS / AML (SUEs), welcher bis zum Studienende beobachtet wird, wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

14.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und PTs sind in I Anhang C dargestellt. Für den Endpunkt MDS / AML (SUEs) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor, es trat jedoch in beiden Behandlungsarmen kein MDS- bzw. AML-Ereignis auf.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
DUO-E					
Mortalität					
Gesamtüberleben	191	n. e. 46 (24,1)	192	25,9 [25,1; n. b.] 64 (33,3)	0,68 [0,46; 0,99]; 0,044
Morbidität					
Symptomatik (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EORTC QLQ-C30 ^e					
Fatigue	163	1,3 [0,8; 1,4] 127 (66,5)	149	1,4 [1,3; 2,0] 122 (63,5)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,859
Übelkeit und Erbrechen	163	2,8 [2,2; 3,5] 110 (57,6)	149	6,0 [3,6; 9,6] 81 (42,2)	1,60 [1,20; 2,15]; 0,002
Schmerzen	163	3,5 [2,1; 6,0] 98 (51,3)	149	2,8 [2,1; 4,1] 100 (52,1)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,153
Dyspnoe	163	2,9 [2,1; 4,2] 103 (53,9)	149	4,2 [3,4; 8,7] 81 (42,2)	1,37 [1,02; 1,84]; 0,037
Schlaflosigkeit	163	5,1 [3,4; 17,0] 78 (40,8)	149	9,0 [3,5; 15,1] 71 (37,0)	1,05 [0,76; 1,46]; 0,744
Appetitverlust	163	3,4 [2,7; 4,2] 110 (57,6)	149	7,7 [4,1; 14,4] 73 (38,0)	1,74 [1,29; 2,35]; < 0,001
Verstopfung	163	3,5 [2,1; 6,0] 97 (50,8)	149	9,7 [3,5; n. b.] 68 (35,4)	1,52 [1,12; 2,09]; 0,008
Diarrhö	163	6,1 [4,1; 12,5] 80 (41,9)	149	5,1 [3,5; 8,8] 79 (41,1)	0,93 [0,68; 1,28]; 0,657
EORTC QLQ-EN24 ^e					
Lymphödem	156	2,0 [1,4; 2,2] 115 (60,2)	148	2,1 [1,5; 2,9] 101 (52,6)	1,33 [1,01; 1,74]; 0,051
urologische Symptome	156	7,0 [4,1; 14,2] 73 (38,2)	148	9,6 [6,0; n. b.] 66 (34,4)	1,13 [0,81; 1,58]; 0,482
gastrointestinale Symptome	156	4,2 [2,8; 13,3] 78 (40,8)	148	9,6 [6,8; 18,2] 66 (34,4)	1,33 [0,95; 1,85]; 0,094

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
sexuelle / vaginale Probleme			keine geeigneten Daten ^f		
Rücken- und Beckenschmerzen	156	15,1 [7,8; n. b.] 63 (33,0)	148	10,5 [6,9; 17,9] 63 (32,8)	1,02 [0,71; 1,45]; 0,929
Kribbeln / Taubheits- gefühl	156	1,4 [0,8; 1,4] 120 (62,8)	148	1,4 [0,9; 1,4] 117 (60,9)	0,94 [0,72; 1,22]; 0,605
muskulärer Schmerz	156	2,1 [1,4; 2,8] 110 (57,6)	148	1,9 [1,4; 2,2] 109 (56,8)	0,86 [0,66; 1,13]; 0,272
Haarausfall	156	0,7 [n. b.] 148 (77,5)	148	0,7 [n. b.] 141 (73,4)	1,03 [0,81; 1,30]; 0,827
Geschmacks- veränderung	156	1,4 [1,4; 2,2] 118 (61,8)	148	2,1 [1,4; 4,2] 87 (45,3)	1,55 [1,17; 2,06]; 0,003
PGIS ^g	156	2,0 [1,4; 2,7] 101 (52,9)	145	2,8 [1,6; 4,2] 89 (46,4)	1,14 [0,86; 1,52]; 0,398
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ⁱ	156	4,1 [3,4; 9,7] 80 (41,9)	147	8,7 [4,2; 16,1] 69 (35,9)	1,19 [0,86; 1,65]; 0,282
PGIC			keine geeigneten Daten ^h		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EORTC QLQ-C30 ^j					
globaler Gesundheitsstatus	163	3,5 [2,7; 5,1] 96 (50,3)	149	3,4 [2,1; 4,2] 97 (50,5)	0,94 [0,71; 1,25]; 0,707
körperliche Funktion	163	2,8 [2,2; 3,5] 103 (53,9)	149	2,9 [2,1; 3,6] 98 (51,0)	0,96 [0,73; 1,27]; 0,812
Rollenfunktion	163	2,1 [1,4; 2,7] 116 (60,7)	149	1,6 [1,4; 2,1] 115 (59,9)	0,92 [0,71; 1,20]; 0,557
emotionale Funktion	163	6,0 [3,5; 13,4] 77 (40,3)	149	15,2 [7,1; n. b.] 61 (31,8)	1,24 [0,89; 1,74]; 0,209
kognitive Funktion	163	2,7 [2,1; 2,9] 111 (58,1)	149	3,4 [2,2; 4,3] 94 (49,0)	1,23 [0,93; 1,62]; 0,153

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
soziale Funktion	163	2,2 [1,6; 2,9] 107 (56,0)	149	2,8 [2,1; 3,6] 92 (47,9)	1,17 [0,88; 1,55]; 0,288
EORTC QLQ-EN24					
sexuelles Interesse ^j	156	n. e. 36 (18,8)	148	n. e. 34 (17,7)	1,01 [0,63; 1,62]; 0,983
sexuelle Aktivität ^j	156	n. e. 25 (13,1)	148	n. e. 33 (17,2)	0,68 [0,40; 1,14]; 0,147
sexueller Genuss ^j			keine geeigneten Daten ^f		
negatives Körperbild ^{e, k}	156	1,4 [1,0; 1,5] 117 (61,3)	148	1,4 [1,4; 2,1] 100 (52,1)	1,27 [0,97; 1,67]; 0,080
Nebenwirkungen^l					
UEs (ergänzend dargestellt)	191	0,1 [0,1; 0,1] 190 (99,5)	190	0,1 [0,1; 0,1] 190 (100)	–
SUEs	191	24,7 [24,7; n. b.] 69 (36,1)	190	n. e. 58 (30,5)	1,14 [0,80; 1,62]; 0,470
schwere UEs ^m	191	3,4 [2,3; 6,2] 129 (67,5)	190	5,3 [3,1;12,2] 104 (54,7)	1,28 [0,99; 1,66]; 0,063
Abbruch wegen UEs	191	n. e. 47 (24,6)	190	n. e. 37 (19,5)	1,19 [0,78; 1,85]; 0,418
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^h		
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten ^h		
immunvermittelte SUEs			keine geeigneten Daten ^h		
immunvermittelte schwere UEs ^m			keine geeigneten Daten ^h		
MDS / AML (SUEs) ⁿ	191	n. e. 0 (0)	190	n. e. 0 (0)	–
Pneumonitis (schwere UEs ^m) ⁿ	191	n. e. 3 (1,6)	190	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,112
Anämie (PT, schwere UEs ^m)	191	n. e. 46 (24,1)	190	n. e. 24 (12,6)	1,96 [1,21; 3,26]; 0,007

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib</p> <p>b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo</p> <p>c. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die vom pU vorgelegten Angaben zu den in die Ereigniszeitauswertungen eingehenden Patientinnen sind im Abgleich mit den MMRM-Auswertungen nicht plausibel. Es wurde die Anzahl von Patientinnen angegeben, die in die MMRM-Auswertungen zur Änderung gegenüber Studienbeginn zu mindestens einem Zeitpunkt eingehen. Nur diese Patientinnen können Daten zur Ereigniszeitauswertung beitragen.</p> <p>d. HR und KI: Cox-Modell mit proportionalen Hazards; P-Wert: log-Rang-Test; Bei allen Auswertungen außer für die Operationalisierungen zu Nebenwirkungen erfolgten die Berechnungen stratifiziert, und zwar nach Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Region (Asien vs. Rest der Welt).</p> <p>e. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>f. Keine geeigneten Daten vorhanden, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.</p> <p>g. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“; die Skala wurde vom pU für die Analysen in Zahlenwerte von 1 [„keine Symptome“] bis 6 [„sehr schwer“] umgewandelt.).</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>i. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. Diese Skala wird abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>l. Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst</p> <p>m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>n. betrachtet wird die Operationalisierung der in der Studie erhobenen UE von speziellem Interesse; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b
	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
<p>AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen, die Daten zur Analyse beitragen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte, außer für den Endpunkt MDS / AML, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt MDS / AML kann maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung nicht belegt.

Morbidität

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und PGIS erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung betrachtet.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln / Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen, nicht mehr als geringfügig. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt sexuelle / vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für die mittels PGIS erhobene Symptomatik damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, PGIC)

Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt Gesundheitszustand damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung betrachtet.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt PRO-CTCAE, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

MDS / AML (SUEs)

Für den Endpunkt MDS / AML (SUEs) trat in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Pneumonitis (schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsstatus (rezidivierend vs. neu diagnostiziert)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
DUO-E						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Krankheitsstatus zu Baseline						
rezidivierend	99	n. e. 25 (25,3)	101	n. e. 26 (25,7)	1,04 [0,60; 1,81]	0,883
neu diagnostiziert	92	n. e. 21 (22,8)	91	25,1 [17,4; n. b.] 38 (41,8)	0,45 [0,26; 0,77]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,033
Morbidität (Symptomatik)						
Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)						
Krankheitsstatus zu Baseline						
rezidivierend	99	2,8 [1,4; 4,1] 63 (63,6)	101	7,0 [3,6; n. b.] 39 (38,6)	2,16 [1,45; 3,25]	< 0,001
neu diagnostiziert	92	3,4 [2,7; 5,1] 47 (51,1)	91	5,2 [2,1; 9,6] 42 (46,2)	1,17 [0,77; 1,78]	0,473
Gesamt					Interaktion:	0,036
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e)						
Alter						
< 65 Jahre	101	2,3 [1,5; 2,8] 64 (63,4)	99	5,9 [3,4; 11,6] 43 (43,4)	1,82 [1,24; 2,70]	0,002
≥ 65 Jahre	90	2,9 [2,1; 7,8] 47 (52,2)	93	2,1 [1,4; 3,4] 51 (54,8)	0,78 [0,52; 1,16]	0,212
Gesamt					Interaktion:	0,003

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b		Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^a vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^b	
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunktkategorie	Endpunkt	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Merkmal	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		
Subgruppe		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)		
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo c. HR, KI und p-Wert: Cox-Regression mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal d. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b. nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus vor. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität (Symptomatik)

Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus vor. Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo. Es ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24)

Für den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Der Endpunkt Geschmacksveränderung wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab ^a vs. Placebo ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Krankheitsstatus rezidivierend	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,60; 1,81]; p = 0,883	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
neu diagnostiziert	n. e. vs. 25,1 HR: 0,45 [0,26; 0,77]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Nebenwirkungen		
MDS / AML (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: –; p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
EORTC QLQ-C30		
Fatigue	1,3 vs. 1,4 HR: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,859	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen		
Krankheitsstatus rezidivierend	2,8 vs. 7,0 HR: 2,16 [1,45; 3,25] HR: 0,46 [0,31; 0,69] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
neu diagnostiziert	3,4 vs. 5,2 HR: 1,17 [0,77; 1,78]; p = 0,473	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,5 vs. 2,8 HR: 0,81 [0,61; 1,08]; p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab ^a vs. Placebo ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Dyspnoe	2,9 vs. 4,2 HR: 1,37 [1,02; 1,84] HR: 0,73 [0,54; 0,98] ^e ; p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Schlaflosigkeit	5,1 vs. 9,0 HR: 1,05 [0,76; 1,46]; p = 0,744	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,4 vs. 7,7 HR: 1,74 [1,29; 2,35] HR: 0,57 [0,43; 0,78] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verstopfung	3,5 vs. 9,7 HR: 1,52 [1,12; 2,09] HR: 0,66 [0,48; 0,89] ^e ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Diarrhö	6,1 vs. 5,1 HR: 0,93 [0,68; 1,28]; p = 0,657	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-EN24		
Lymphödem	2,0 vs. 2,1 HR: 1,33 [1,01; 1,74]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
urologische Symptome	7,0 vs. 9,6 HR: 1,13 [0,81; 1,58]; p = 0,482	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	4,2 vs. 9,6 HR: 1,33 [0,95; 1,85]; p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle / vaginale Probleme	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rücken- und Beckenschmerzen	15,1 vs. 10,5 HR: 1,02 [0,71; 1,45]; p = 0,929	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab ^a vs. Placebo ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Kribbel- / Taubheitsgefühl	1,4 vs. 1,4 HR: 0,94 [0,72; 1,22]; p = 0,605	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
muskulärer Schmerz	2,1 vs. 1,9 HR: 0,86 [0,66; 1,13]; p = 0,272	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	0,7 vs. 0,7 HR: 1,03 [0,81; 1,30]; p = 0,827	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschmacksveränderung	1,4 vs. 2,1 HR: 1,55 [1,17; 2,06] HR: 0,65 [0,49; 0,85] ^e ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
PGIS	2,0 vs. 2,8 HR: 1,14 [0,86; 1,52]; p = 0,398	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
EQ-5D VAS	4,1 vs. 8,7 HR: 1,19 [0,86; 1,65]; p = 0,282	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIC	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	3,5 vs. 3,4 HR: 0,94 [0,71; 1,25]; p = 0,707	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	2,8 vs. 2,9 HR: 0,96 [0,73; 1,27]; p = 0,812	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 1,6 HR: 0,92 [0,71; 1,20]; p = 0,557	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab ^a vs. Placebo ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
emotionale Funktion	6,0 vs. 15,2 HR: 1,24 [0,89; 1,74]; p = 0,209	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion Alter < 65 Jahre	2,3 vs. 5,9 HR: 1,82 [1,24; 2,70] HR: 0,55 [0,37; 0,81] ^e ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	2,9 vs. 2,1 HR: 0,78 [0,52; 1,16]; p = 0,212	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,2 vs. 2,8 HR: 1,17 [0,88; 1,55]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-EN24		
sexuelles Interesse	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,63; 1,62]; p = 0,983	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,40; 1,14]; p = 0,147	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
negatives Körperbild	1,4 vs. 1,4 HR: 1,27 [0,97; 1,67]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	24,7 vs. n. e. HR: 1,14 [0,80; 1,62]; p = 0,470	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	3,4 vs. 5,3 HR: 1,28 [0,99; 1,66]; p = 0,063	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a vs. Carboplatin + Paclitaxel^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab ^a vs. Placebo ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,19 [0,78; 1,85]; p = 0,418	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,96 [1,21; 3,26] HR: 0,51 [0,31; 0,83] ^e ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von beobachtendem Abwarten c. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt d. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MDS: myelodysplastisches Syndrom; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^a im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel^b

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus zu Baseline (rezidivierend) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetitverlust Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Verstopfung Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Geschmacksveränderung Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ kognitive Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib b. gefolgt von beobachtendem Abwarten SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für das Gesamtüberleben bezieht sich der beobachtete Effekt auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (je nach Endpunkt bis zur 2. Krankheitsprogression, bis zum Beginn der 1. Folgetherapie bzw. zum Behandlungsende [zuzüglich maximal 90 Tage]).

Das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline stellt für verschiedene Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund der Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennt abgeleitet. Das Merkmal Alter stellt für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) einen Effektmodifikator dar. Die Ergebnisse dieser Subgruppen-Analysen werden bei der Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Krankheitsstatus zu Baseline jedoch nicht berücksichtigt, da die Verteilung der Patientinnen aus den Subgruppen < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre auf die Subgruppen neu diagnostiziert vs. rezidivierend unbekannt ist.

Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung

Für Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen auf der negativen Seite bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der negativen Seite steht für diese Patientinnen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Des Weiteren zeigen sich bei den Endpunkten Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderung ebenfalls Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Zudem liegt für Anämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit rezidivierender

Erkrankung zu Studienbeginn aufgrund der vorliegenden negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib im Vergleich mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten dar.

Tabelle 19: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d , gefolgt von beobachtendem Abwarten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^e ▪ Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>c. Gemäß Fachinformation [2] wird Olaparib angewendet bei Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.</p> <p>d. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Gemäß G-BA ist für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>e. In die Studie DUO-E wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier für die Gesamtheit der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status in seiner Teilpopulation 1 (nicht mit Chemotherapie vorbehandelt oder trotz Vorbehandlung weitere alleinige Chemotherapie geeignet) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung sieht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel,

gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für seine Teilpopulation 2, die Patientinnen umfasst, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt, und für die der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib ansieht (siehe Kapitel I 2), legt der pU keine Daten vor.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 23.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E); study DUO-E; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
4. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E); study DUO-E; Summary of Clinical Safety; 120-Day Safety Update [unveröffentlicht]. 2024.
5. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E); study DUO-E; Post-hoc Overall Survival Descriptive Analysis [unveröffentlicht]. 2024.
6. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E); study DUO-E; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
7. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E) [online]. [Zugriff: 18.09.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004112-60.

8. AstraZeneca. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E) [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502746-27-00>.
9. AstraZeneca. Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E) [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04269200>.
10. 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 2024; 42(3): 283-299. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132>.
11. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 032-034OL [online]. 2024 [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
13. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer; ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(9): 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-164_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
15. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31(1): 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Auflage. 2023.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

18. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
19. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI-4736) AND (endometrial)[Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab* OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI4736) AND endometrial*

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain all of these terms)

Suchstrategie
durvalumab, endometrial
MEDI-4736, endometrial
MEDI4736, endometrial

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

Gesamtüberleben

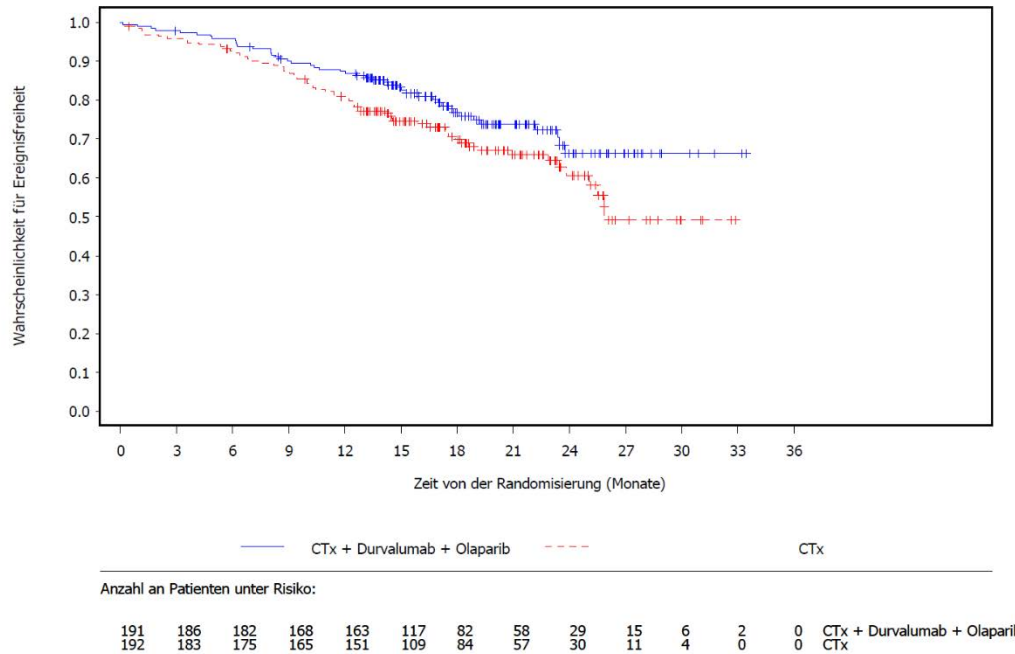


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie DUO-E, (Datenschnitt: 12.04.2023)

I Anhang B.2 Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

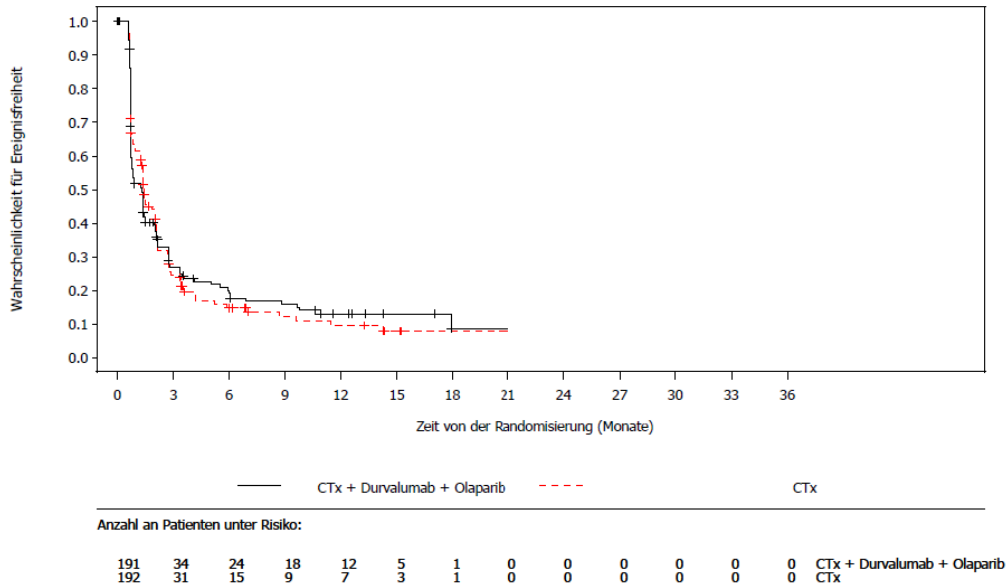


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

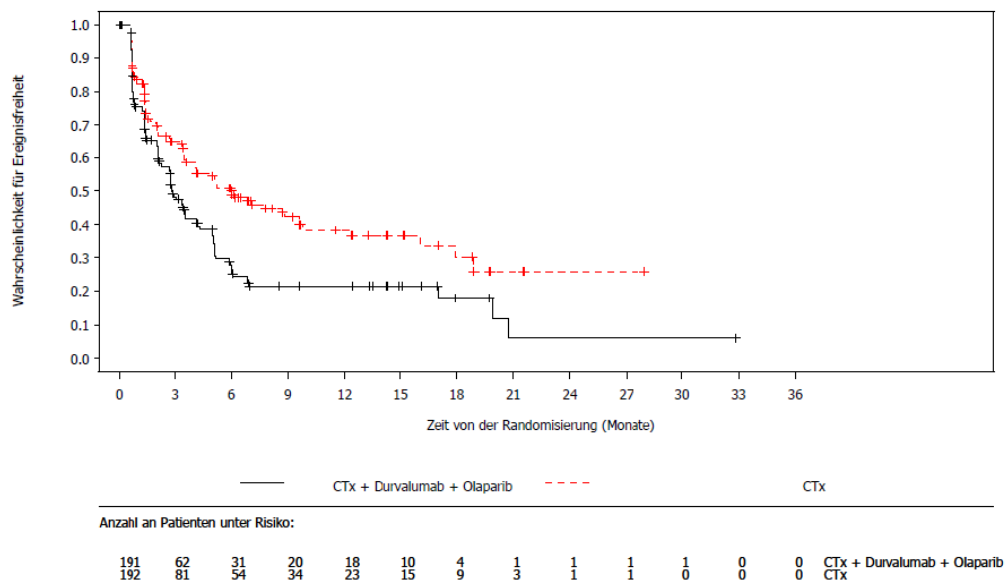


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

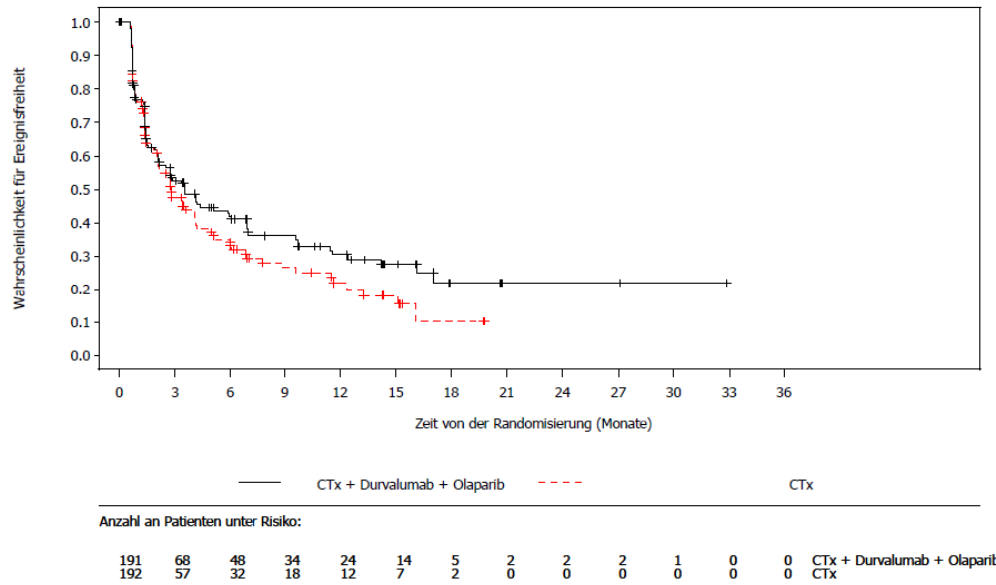


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

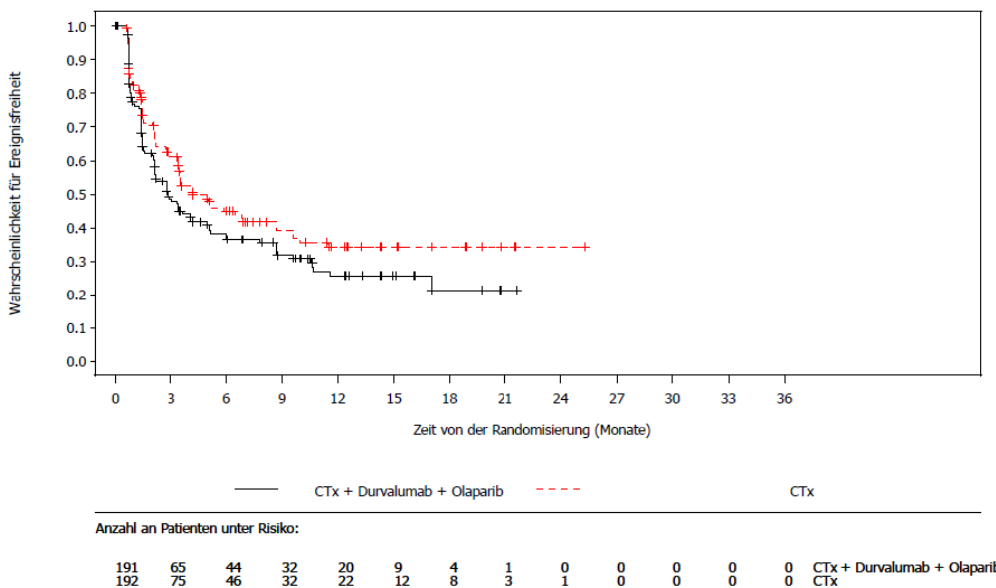


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

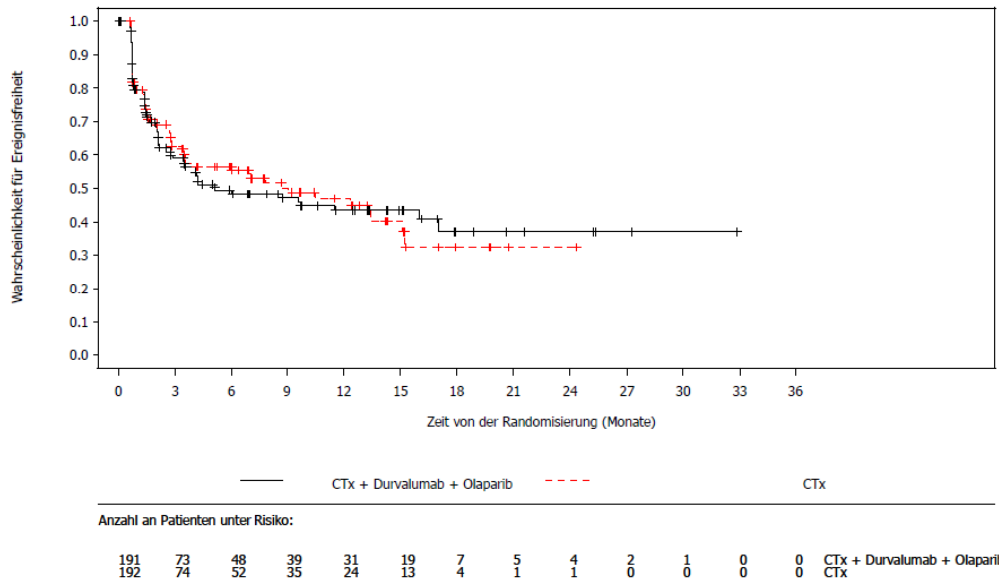


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

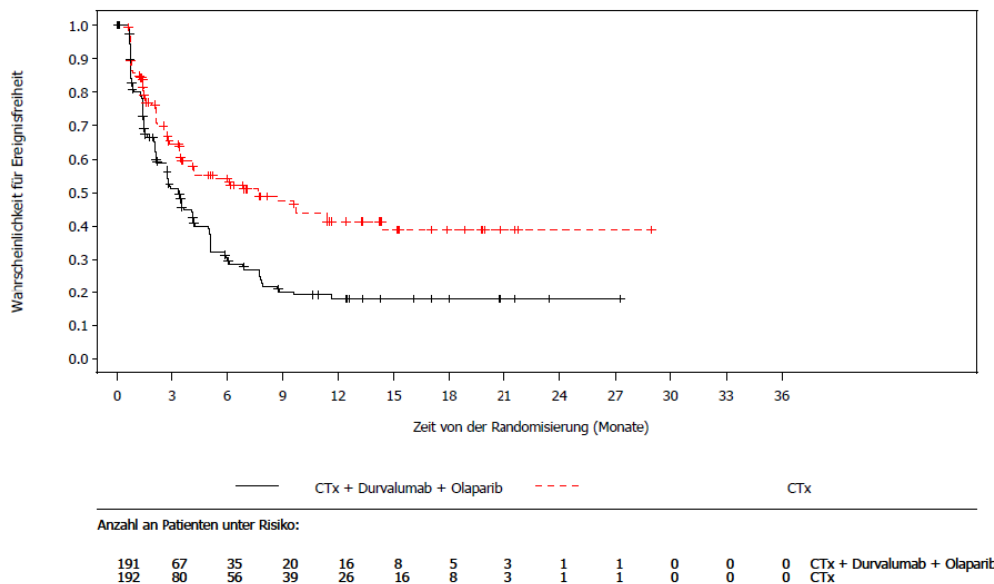


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

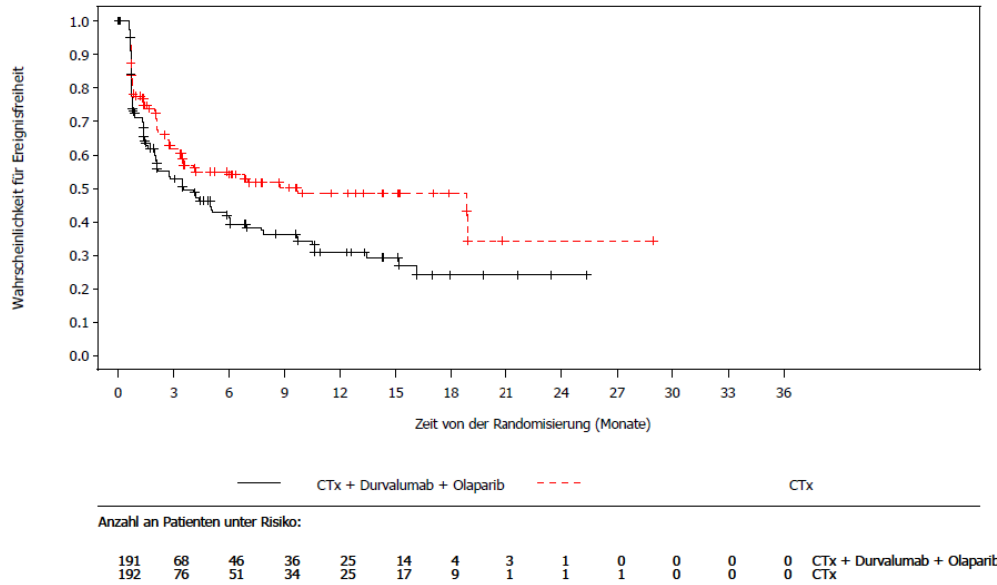


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

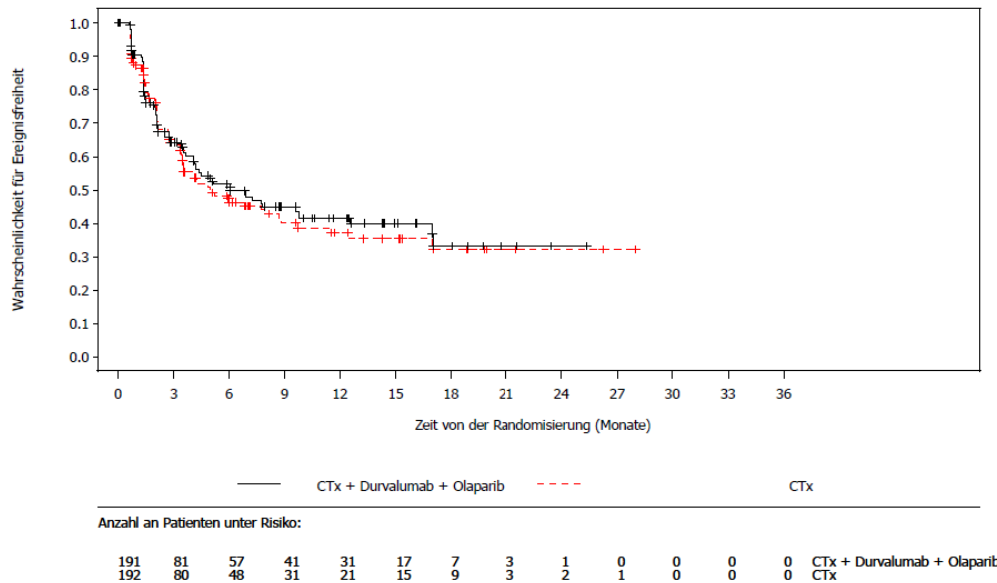


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24)

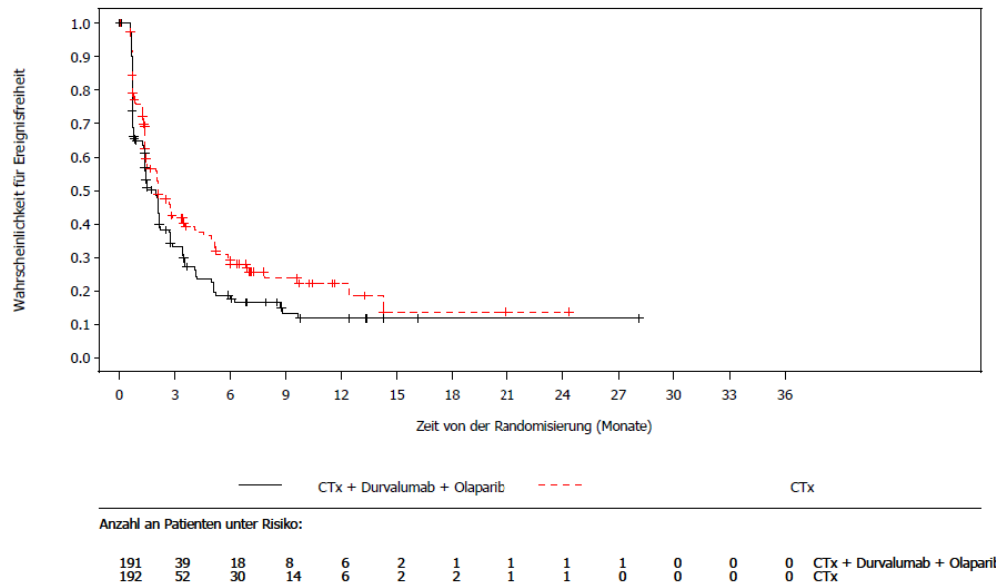


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

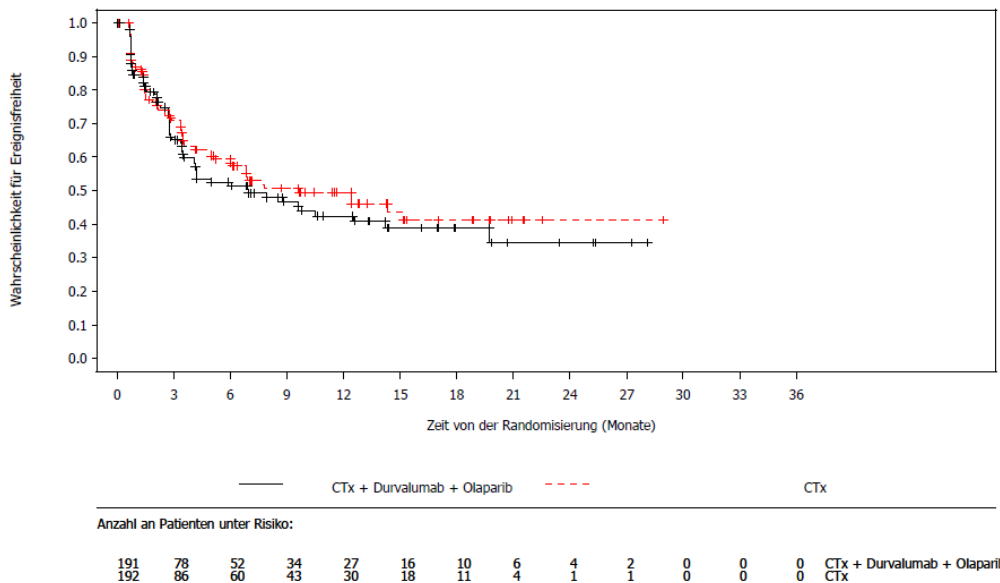


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

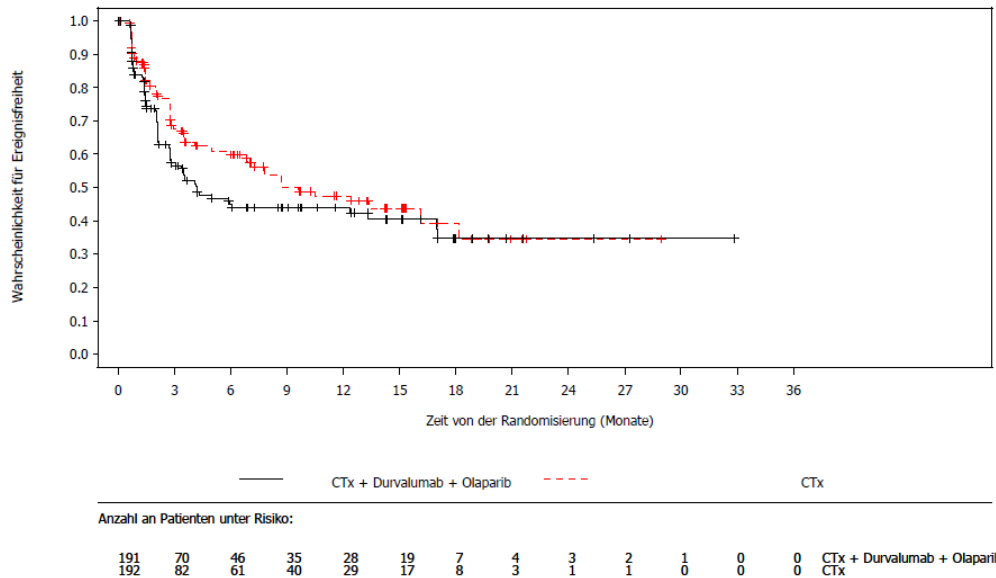


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

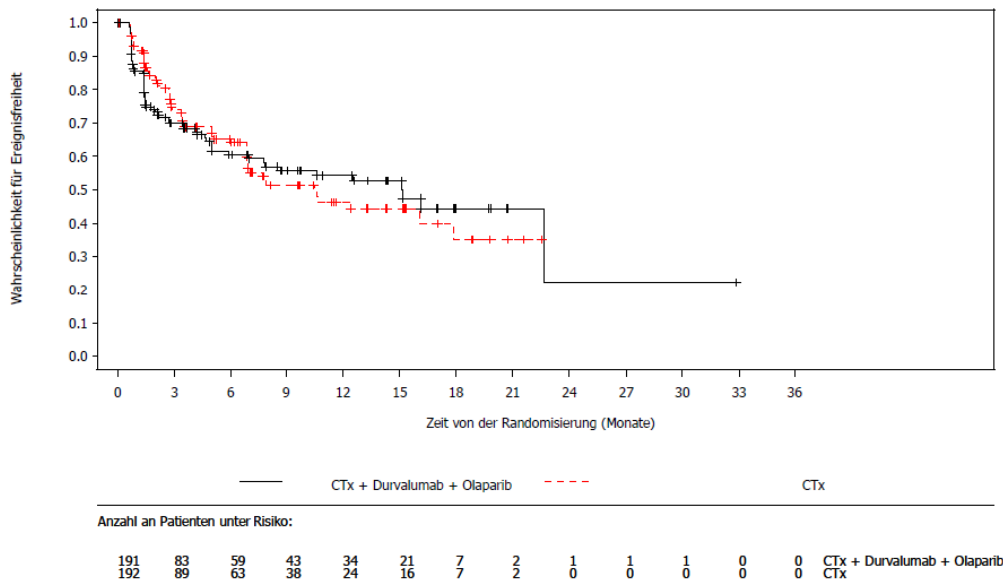


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

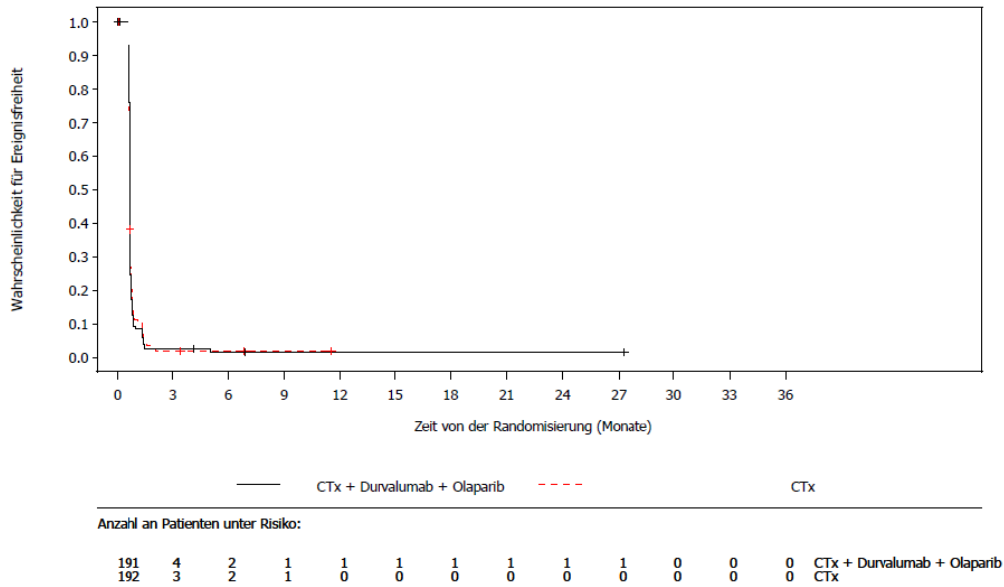


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

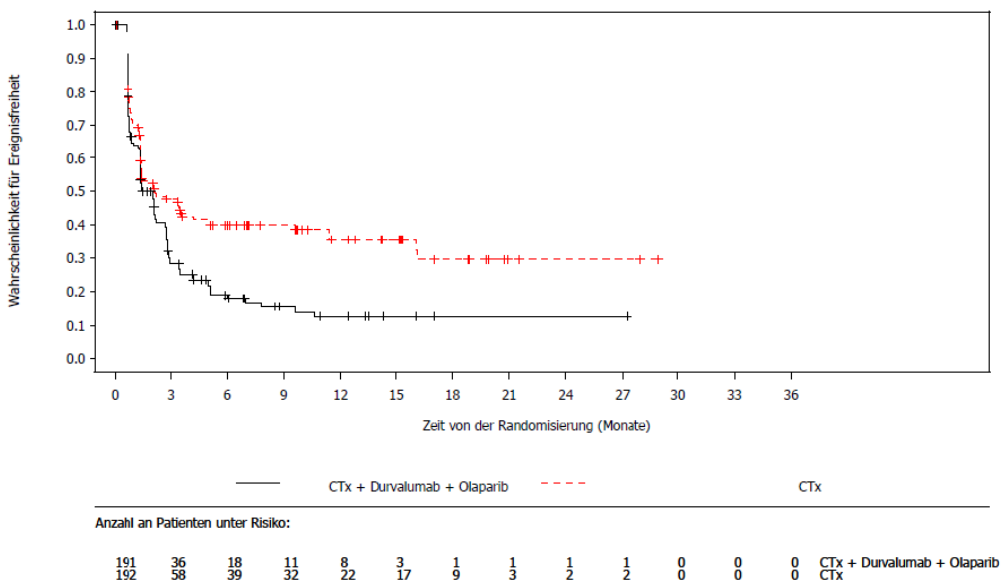


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderung (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

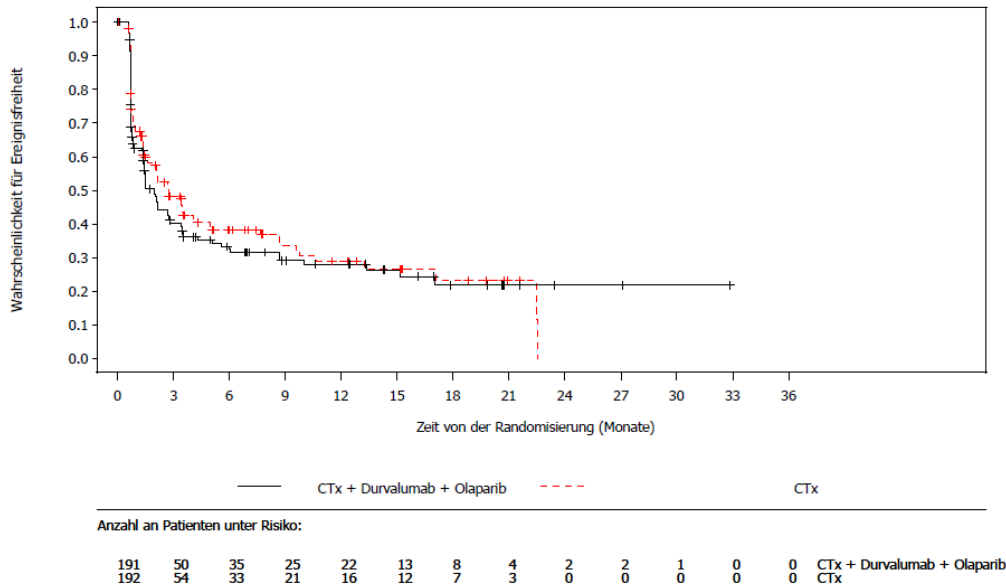


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt; Datenschnitt: 12.04.2023)

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

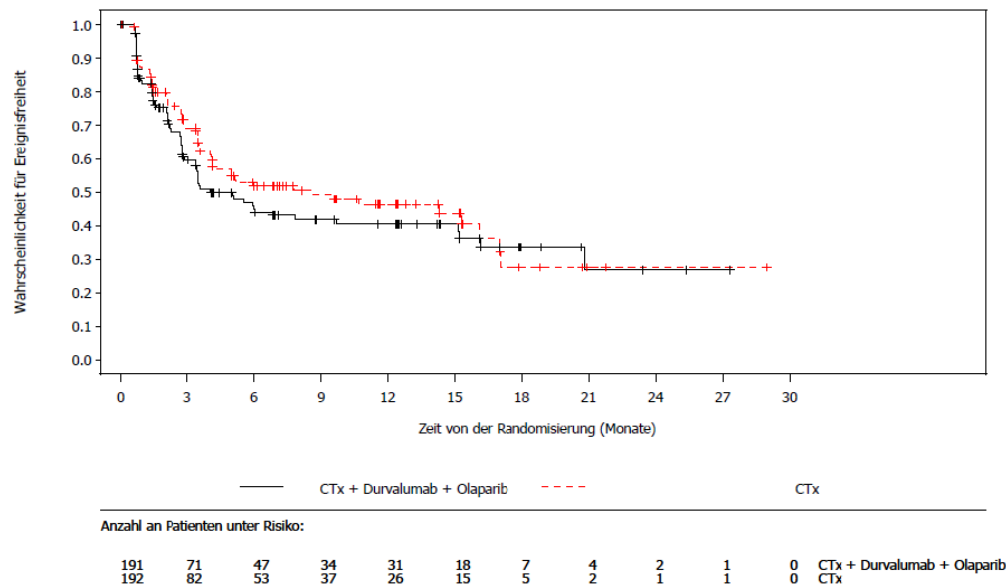


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

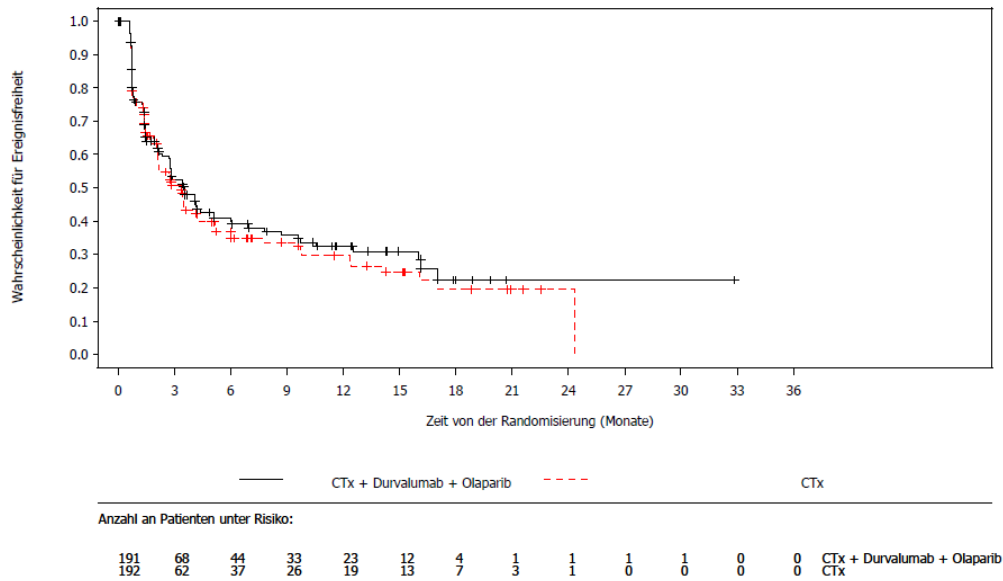


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

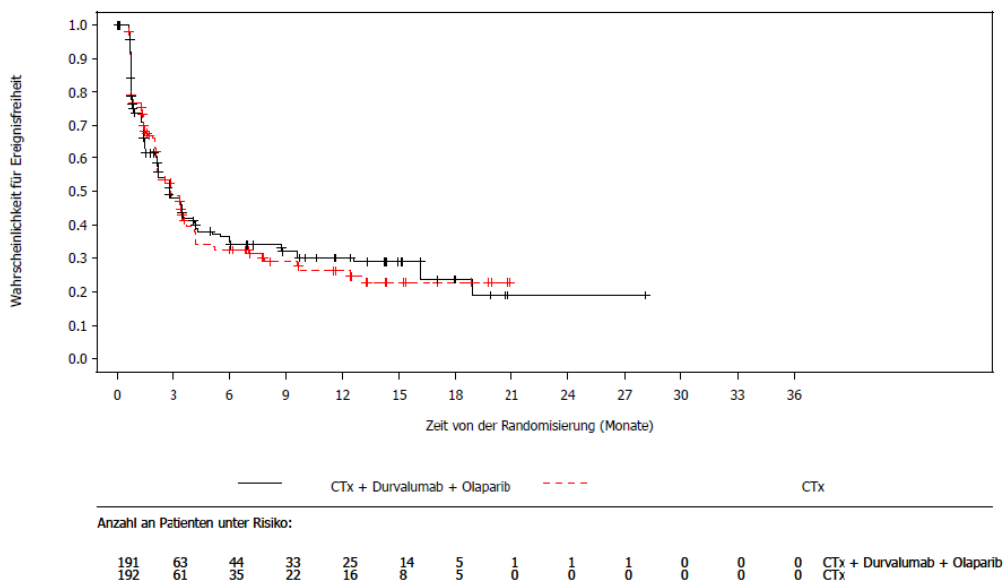


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

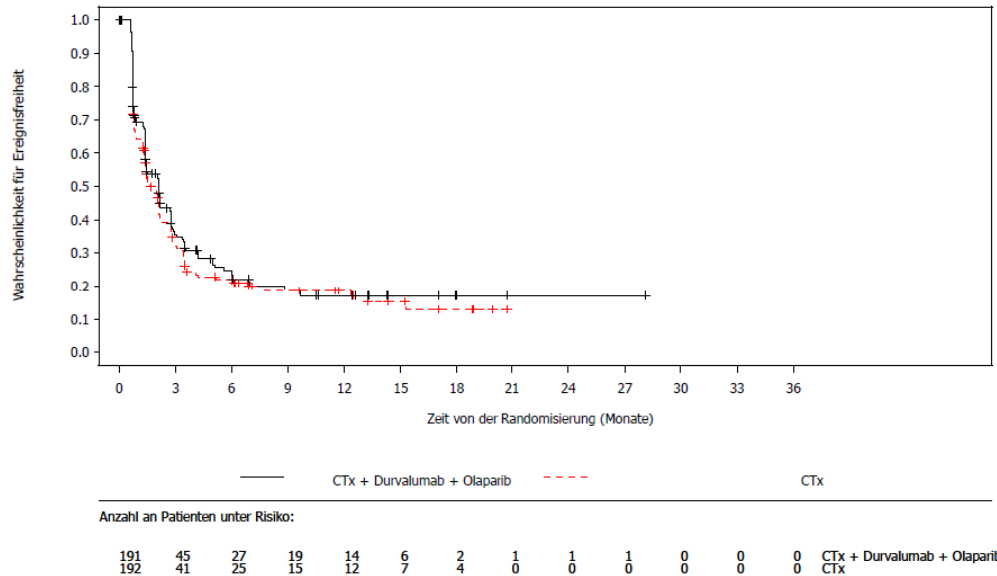


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

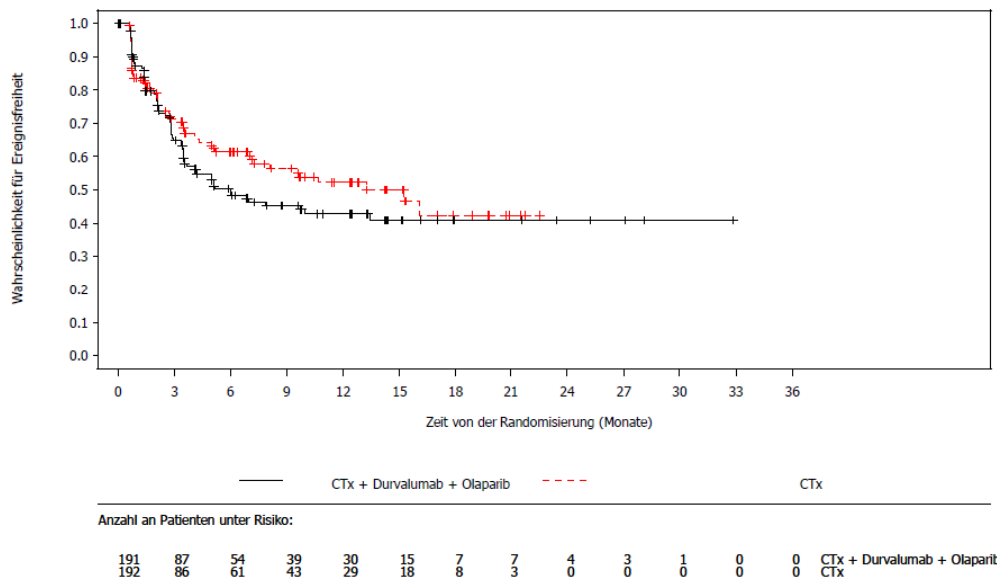


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

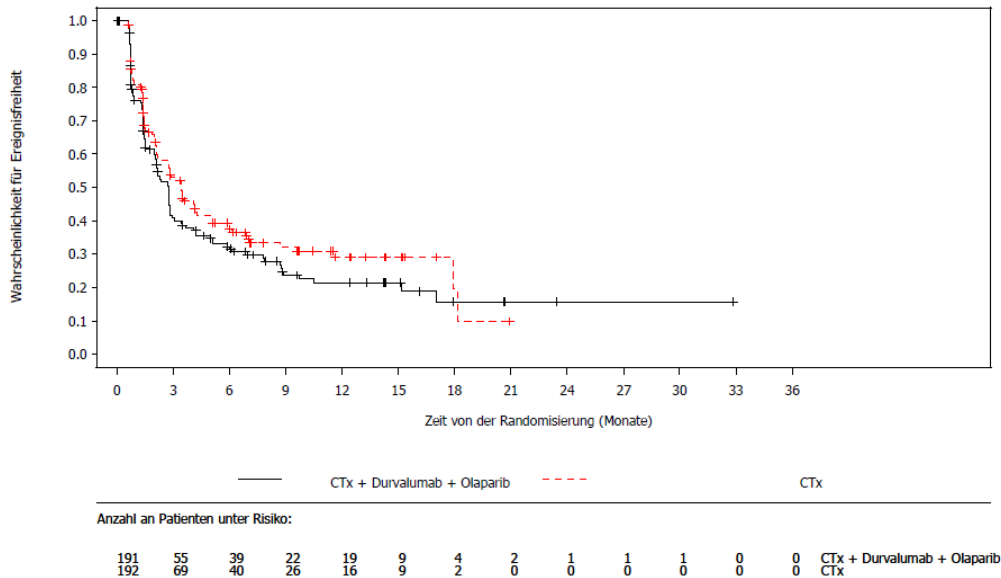


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

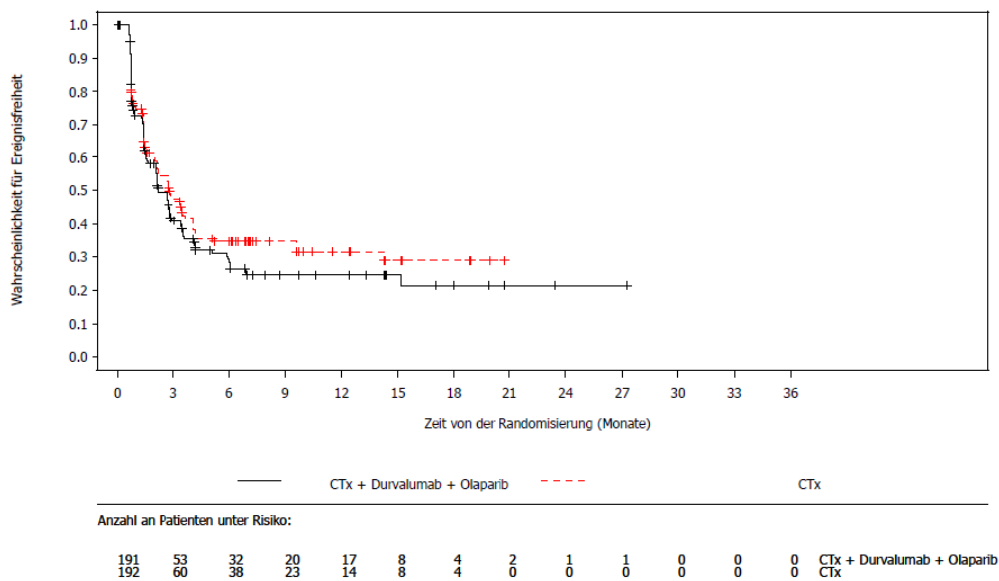


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

EORTC QLQ-EN24

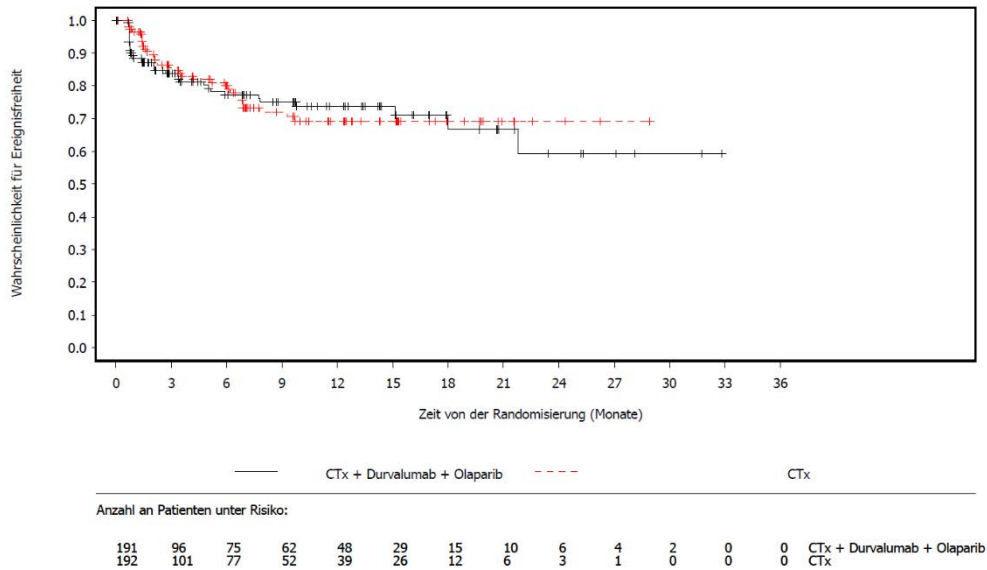


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

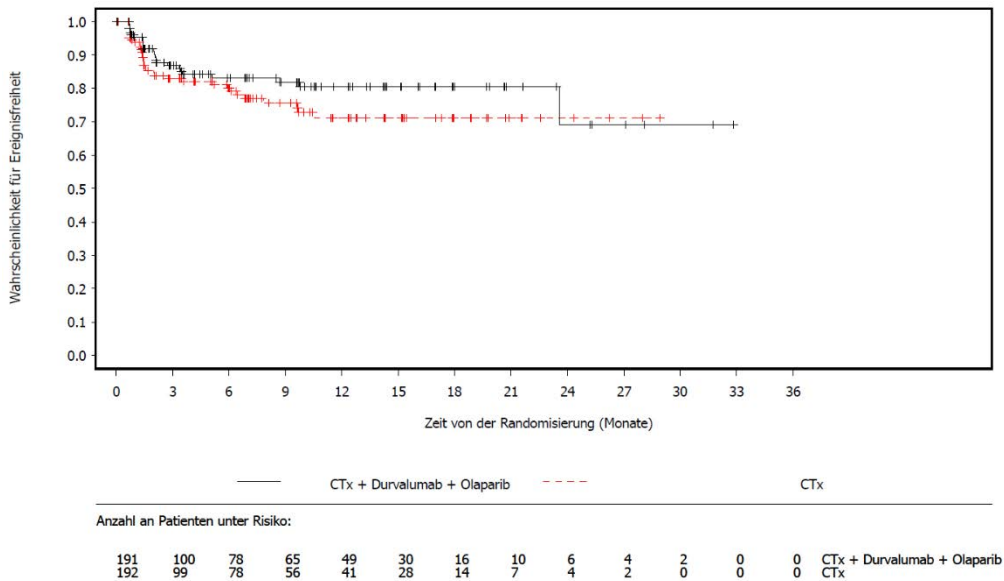


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 12.04.2023)

Schwere UEs

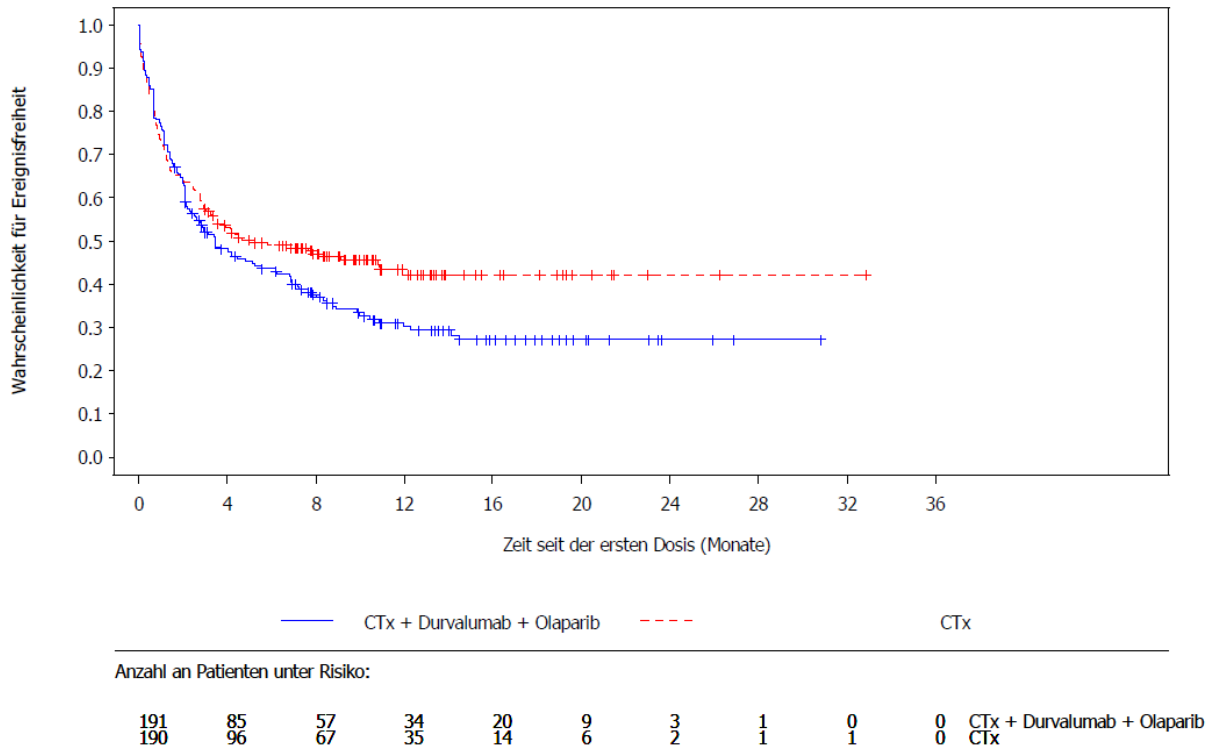


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ;
 Datenschnitt: 12.04.2023)

Abbruch wegen UEs

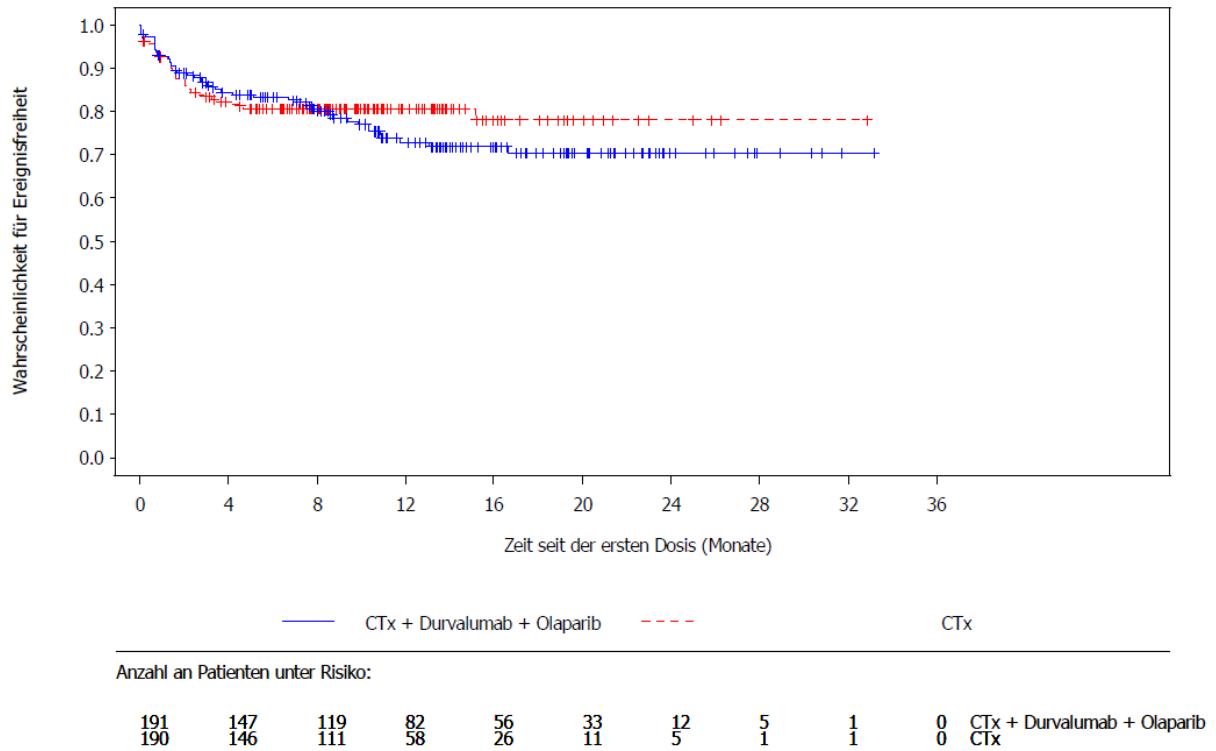


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 12.04.2023)

Pneumonitis (schwere UEs)

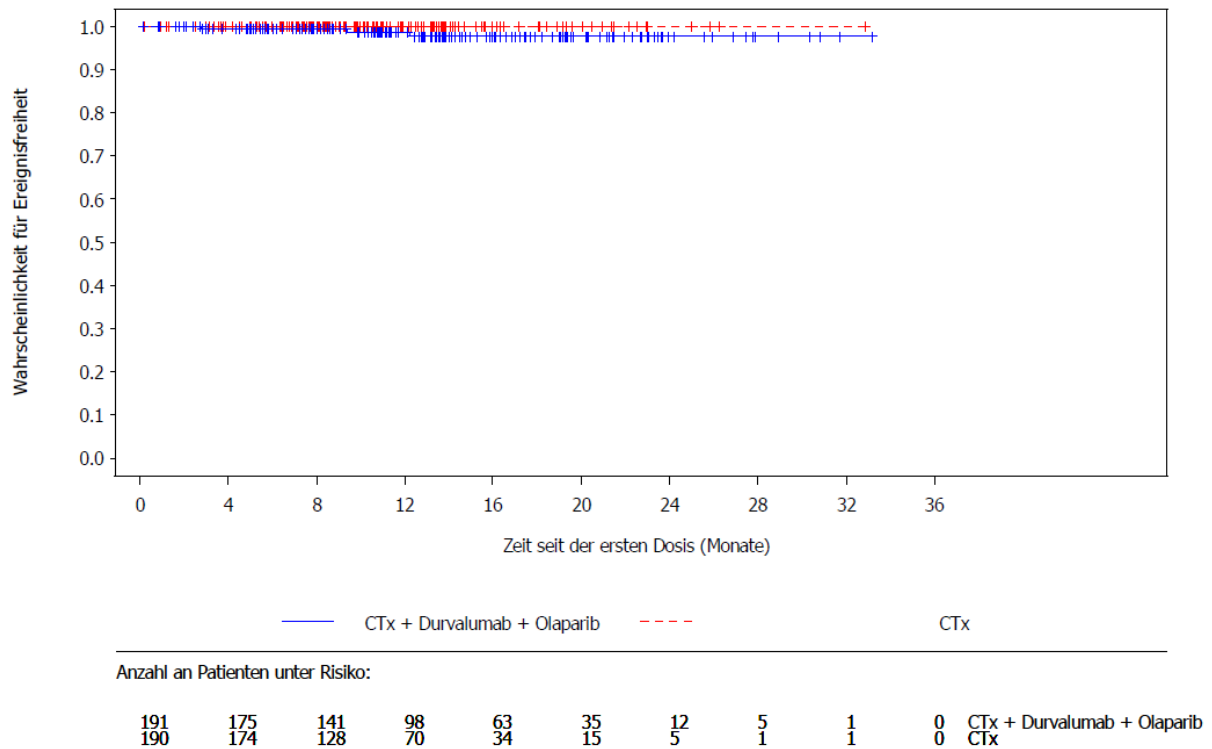


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Datenschnitt: 12.04.2023)

Anämie (PT, schwere UEs)

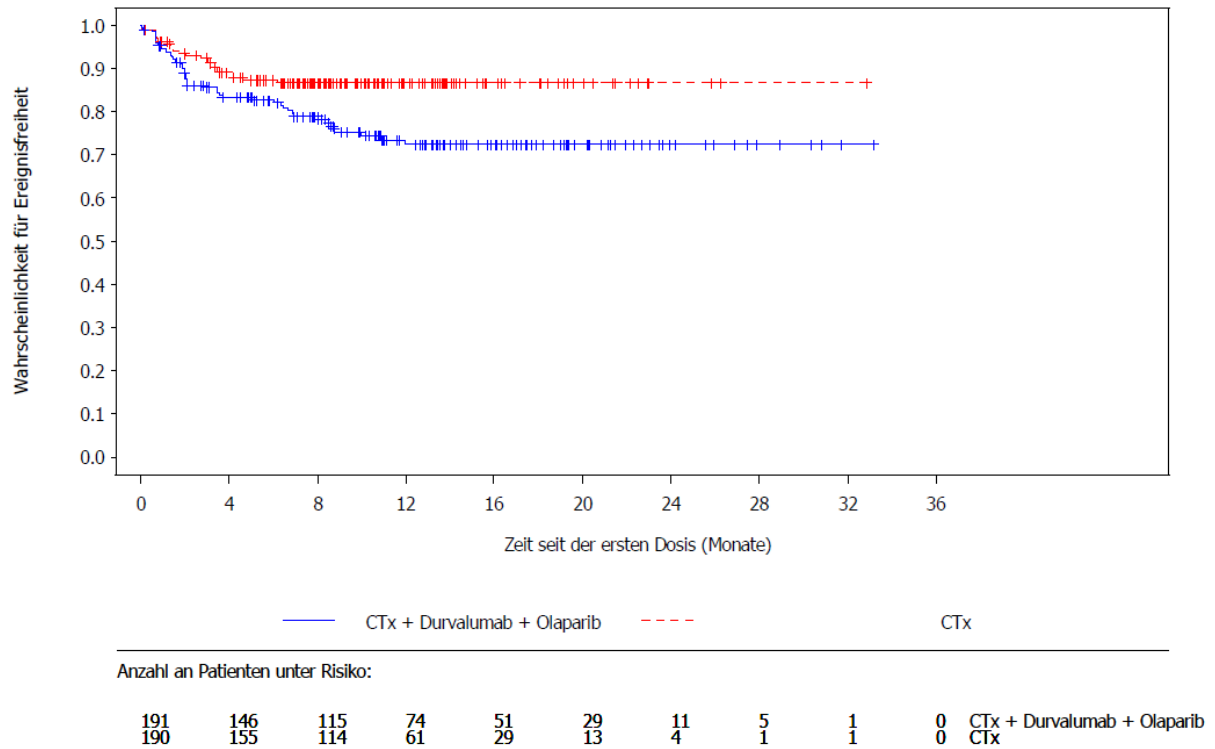


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Datenschnitt: 12.04.2023)

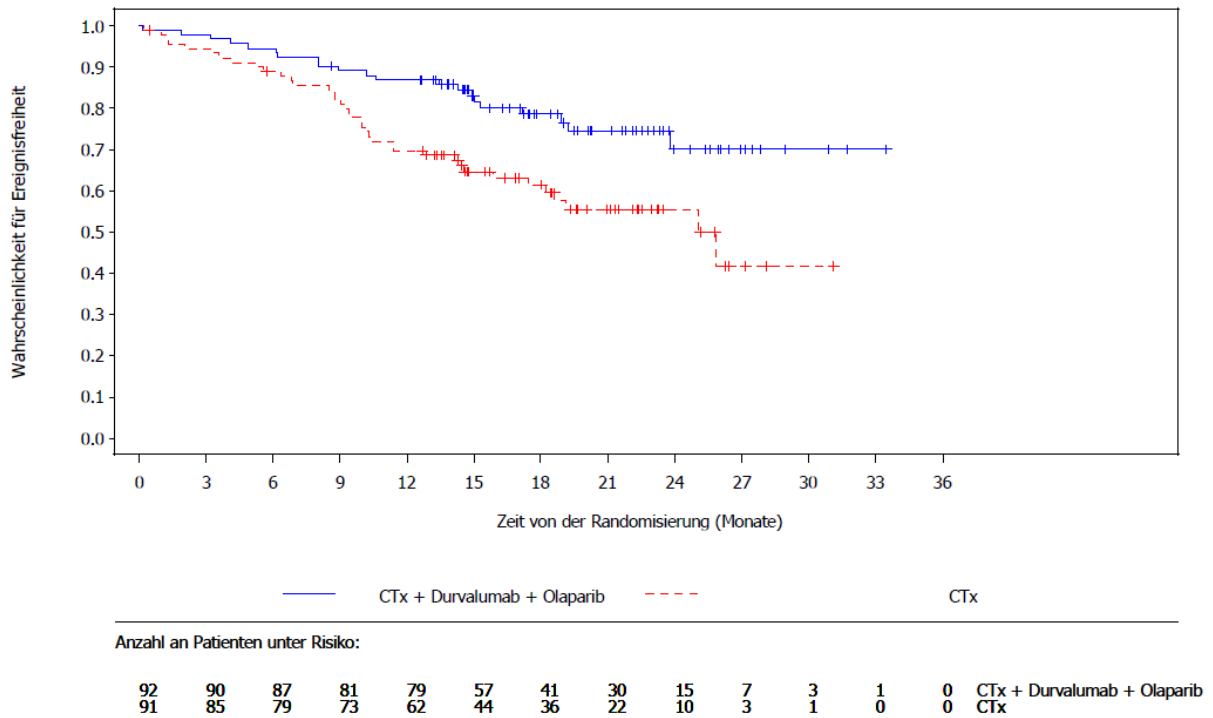


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

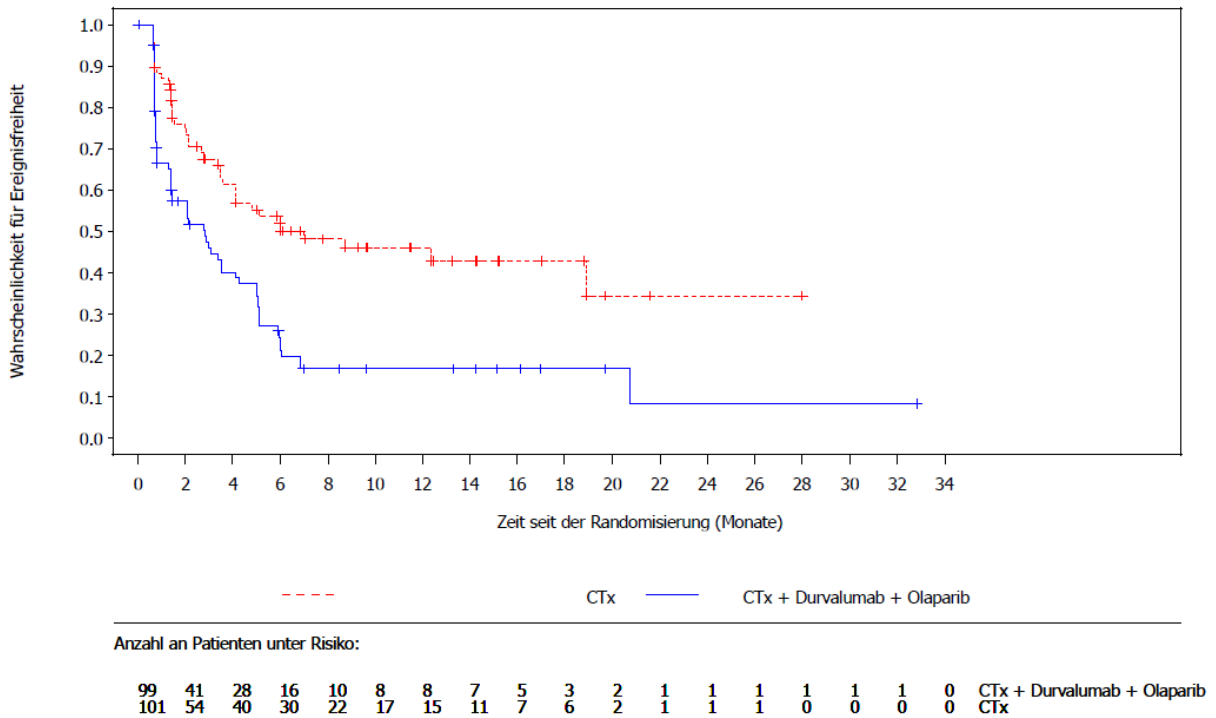


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)

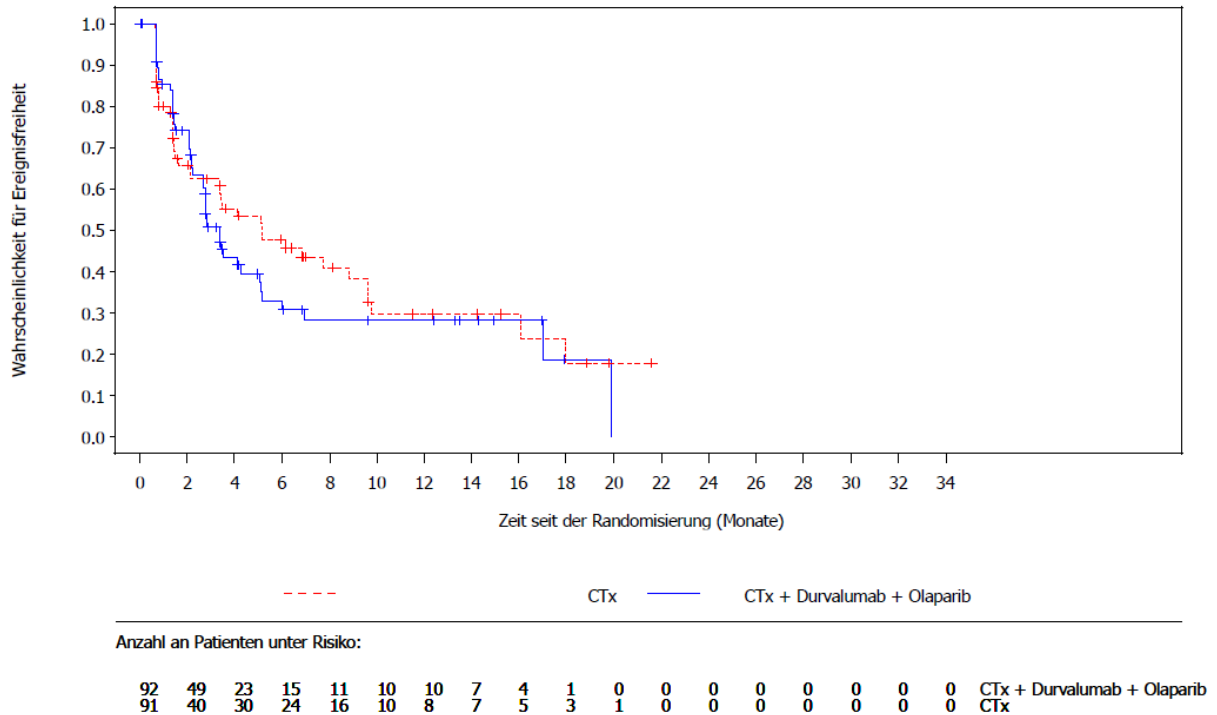


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Baseline (Datenschnitt: 12.04.2023)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30

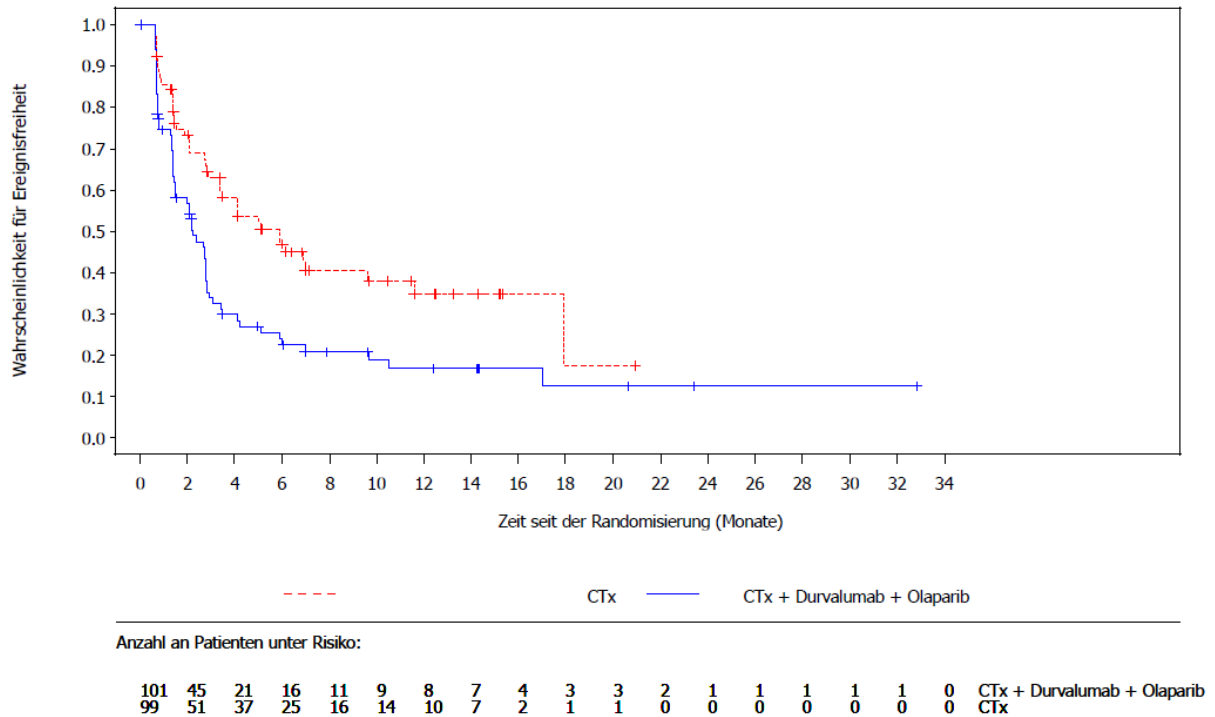


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) für Patientinnen < 65 Jahre (Datenschnitt: 12.04.2023)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, und SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^c vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^d (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^e PT ^e	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^d N = 190
DUO-E		
Gesamtrate UEs	190 (99,5)	190 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135 (70,7)	119 (62,6)
Asthenie	37 (19,4)	18 (9,5)
Ermuedung	77 (40,3)	66 (34,7)
Fieber	18 (9,4)	12 (6,3)
Oedem peripher	22 (11,5)	15 (7,9)
Schmerz	10 (5,2)	7 (3,7)
Unwohlsein	11 (5,8)	14 (7,4)
Augenerkrankungen	24 (12,6)	25 (13,2)
Endokrine Erkrankungen	38 (19,9)	9 (4,7)
Hypothyreose	29 (15,2)	6 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (33,0)	69 (36,3)
Dyspnoe	24 (12,6)	22 (11,6)
Husten	28 (14,7)	18 (9,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	31 (16,2)	27 (14,2)
Vaginale Blutung	6 (3,1)	12 (6,3)
Vaginaler Ausfluss	12 (6,3)	2 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	142 (74,3)	126 (66,3)
Alopezie	102 (53,4)	99 (52,1)
Ausschlag	22 (11,5)	21 (11,1)
Ausschlag makulo-papuloes	11 (5,8)	6 (3,2)
Pruritus	30 (15,7)	24 (12,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (20,9)	48 (25,3)
Pollakisurie	7 (3,7)	11 (5,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	132 (69,1)	114 (60,0)
Anaemie	120 (62,8)	103 (54,2)
Leukopenie	11 (5,8)	8 (4,2)
Neutropenie	38 (19,9)	23 (12,1)
Thrombozytopenie	31 (16,2)	14 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157 (82,2)	143 (75,3)
Abdominalschmerz	34 (17,8)	32 (16,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^c vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^d (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^e PT ^e	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^c	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^d
	N = 191	N = 190
Bauch aufgetrieben	12 (6,3)	9 (4,7)
Diarrhoe	59 (30,9)	55 (28,9)
Dyspepsie	19 (9,9)	12 (6,3)
Erbrechen	49 (25,7)	33 (17,4)
Obstipation	64 (33,5)	65 (34,2)
Schmerzen Oberbauch	12 (6,3)	6 (3,2)
Schmerzen Unterbauch	4 (2,1)	10 (5,3)
Stomatitis	20 (10,5)	16 (8,4)
Uebelkeit	108 (56,5)	83 (43,7)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (7,9)	11 (5,8)
Erkrankungen des Nervensystems	145 (75,9)	140 (73,7)
Dysgeusie	24 (12,6)	22 (11,6)
Hypoaesthesie	12 (6,3)	11 (5,8)
Kopfschmerzen	30 (15,7)	27 (14,2)
Periphere Neuropathie	45 (23,6)	57 (30,0)
Periphere sensorische Neuropathie	49 (25,7)	49 (25,8)
Schwindelgefuehl	33 (17,3)	26 (13,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (4,2)	14 (7,4)
Gefaesserkrankungen	43 (22,5)	32 (16,8)
Hypertonie	11 (5,8)	6 (3,2)
Hypotonie	10 (5,2)	2 (1,1)
Herzerkrankungen	16 (8,4)	14 (7,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	101 (52,9)	96 (50,5)
COVID-19	39 (20,4)	25 (13,2)
Harnwegsinfektion	41 (21,5)	45 (23,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (5,2)	2 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	41 (21,5)	41 (21,6)
Angst	7 (3,7)	10 (5,3)
Depression	10 (5,2)	9 (4,7)
Schlaflosigkeit	26 (13,6)	28 (14,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	105 (55,0)	111 (58,4)
Arthralgie	41 (21,5)	45 (23,7)
Knochenschmerzen	10 (5,2)	18 (9,5)
Muskulaere Schwaechen	12 (6,3)	13 (6,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^c vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^d (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^e PT ^e	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^d N = 190
Myalgie	25 (13,1)	35 (18,4)
Rueckenschmerzen	30 (15,7)	20 (10,5)
Schmerz in einer Extremitaet	26 (13,6)	27 (14,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	94 (49,2)	94 (49,5)
Appetit vermindert	39 (20,4)	35 (18,4)
Hypalbuminaemie	10 (5,2)	4 (2,1)
Hyperglykaemie	13 (6,8)	16 (8,4)
Hypokaliaemie	27 (14,1)	15 (7,9)
Hypomagnesiaemie	32 (16,8)	32 (16,8)
Hyponatriaemie	10 (5,2)	8 (4,2)
Untersuchungen	111 (58,1)	109 (57,4)
Alaninaminotransferase erhoeht	23 (12,0)	15 (7,9)
Aspartataminotransferase erhoeht	16 (8,4)	15 (7,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	13 (6,8)	10 (5,3)
Gewicht erniedrigt	14 (7,3)	16 (8,4)
Kreatinin im Blut erhoeht	19 (9,9)	10 (5,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	7 (3,7)	12 (6,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	33 (17,3)	34 (17,9)
Lipase erhoeht	3 (1,6)	10 (5,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (5,2)	11 (5,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	43 (22,5)	53 (27,9)
Thrombozytenzahl vermindert	32 (16,8)	31 (16,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (25,7)	45 (23,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	13 (6,8)	22 (11,6)
Sturz	16 (8,4)	12 (6,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
 b. Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst.
 c. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib
 d. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo
 e. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^c vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^d

Studie SOC ^e PT ^e	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^d N = 190
DUO-E		
Gesamtrate SUEs	69 (36,1)	58 (30,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (14,7)	14 (7,4)
Anaemie	13 (6,8)	7 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (4,2)	15 (7,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (9,9)	16 (8,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. c. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib d. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo e. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^c vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^d

Studie SOC ^e PT ^e	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 191	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel ^d N = 190
DUO-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	129 (67,5)	104 (54,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,8)	7 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,8)	7 (3,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (32,5)	39 (20,5)
Anaemie	46 (24,1)	24 (12,6)
Neutropenie	20 (10,5)	10 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (8,4)	18 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (8,9)	12 (6,3)
Gefaessserkrankungen	12 (6,3)	4 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	23 (12,0)	17 (8,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	16 (8,4)	8 (4,2)
Untersuchungen	43 (22,5)	39 (20,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (4,2)	10 (5,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (14,7)	28 (14,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. c. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib d. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo e. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^b vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^c (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^b N = 191	Placebo+ Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 190
DUO-E		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	47 (24,6)	37 (19,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	4 (2,1)
Asthenie	0 (0)	1 (0,5)
Brustkorbschmerz	1 (0,5)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,5)	0 (0)
Gefuehl anomal	1 (0,5)	0 (0)
Leistung vermindert	0 (0)	2 (1,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	6 (3,1)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (1,0)	0 (0)
Pneumonitis	4 (2,1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	1 (0,5)	0 (0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (1,6)	1 (0,5)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,5)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,5)	0 (0)
Dermatomyositis	1 (0,5)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,0)	2 (1,1)
Akute Nierenschaedigung	0 (0)	1 (0,5)
Hydronephrose	1 (0,5)	0 (0)
Nephrolithiasis	0 (0)	1 (0,5)
Nierenversagen	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (7,3)	6 (3,2)
Anaemie	9 (4,7)	4 (2,1)
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	0 (0)
Myelosuppression	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenie	3 (1,6)	1 (0,5)
Pure red cell aplasia	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,6)	5 (2,6)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^b vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^c (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^b	Placebo+ Carboplatin + Paclitaxel ^c
	N = 191	N = 190
Darmobstruktion	0 (0)	1 (0,5)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,5)
Dyspepsie	0 (0)	1 (0,5)
Magenperforation	0 (0)	1 (0,5)
Obstipation	0 (0)	1 (0,5)
Subileus	1 (0,5)	0 (0)
Uebelkeit	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (2,1)	0 (0)
Anaphylaktischer Schock	1 (0,5)	0 (0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	3 (1,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (5,2)	8 (4,2)
Ischialgie	0 (0)	1 (0,5)
Periphere Neuropathie	6 (3,1)	4 (2,1)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,5)	2 (1,1)
Polyneuropathie	2 (1,0)	0 (0)
Sekundaere zerebellaere Degeneration	1 (0,5)	0 (0)
Tremor	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (2,6)	3 (1,6)
COVID-19	0 (0)	1 (0,5)
COVID-19-Lungenentzuendung	1 (0,5)	0 (0)
Diszitis	1 (0,5)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,5)	1 (0,5)
Hepatitis C	1 (0,5)	0 (0)
Lungenabszess	1 (0,5)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,5)	0 (0)
Postoperative Wundinfektion	1 (0,5)	0 (0)
Urosepsis	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Angst	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0)	2 (1,1)
Arthralgie	1 (0,5)	0 (0)
Myalgie	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel^b vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel^c (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ^b N = 191	Placebo+ Carboplatin + Paclitaxel ^c N = 190
Rueckenschmerzen	0 (0)	2 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (0,5)	0 (0)
Hypalbuminaemie	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,6)	4 (2,1)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (0,5)	1 (0,5)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (0,5)	1 (0,5)
Erythroblastenzahl erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhoeht	0 (0)	2 (1,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Monozytenzahl erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (2,6)	10 (5,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (2,6)	10 (5,3)

a. Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst.
 b. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib
 c. gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo
 d. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Behandlung von Patienten mit Endometriumkarzinom soll auf der Bewertung des Mismatch-Reparatur(MMR)-Tumorstatus basieren, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Die empfohlene IMFINZI-Dosis beim Endometriumkarzinom beträgt 1120 mg in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen (21 Tage) für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen in Kombination mit 300 mg Olaparib zweimal täglich (pMMR-Patienten) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Endometriumkarzinom-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen während der Erhaltungsphase eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen.

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

Über Aplasie der roten Zelllinie (PRCA) wurde berichtet, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit IMFINZI nach Behandlung mit IMFINZI in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angewendet wurde. Wenn eine PRCA bestätigt wird, soll die Behandlung mit IMFINZI und Olaparib abgesetzt werden.

Über autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) wurde berichtet, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit IMFINZI nach Behandlung mit IMFINZI in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angewendet wurde. Wenn eine AIHA bestätigt wird, soll die Behandlung mit IMFINZI und Olaparib abgesetzt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ESMO	European Society For Medical Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MMR	Mismatch-Reparatur
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Endometriumkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung).

Gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) handelt es sich um erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, die zur Behandlung

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

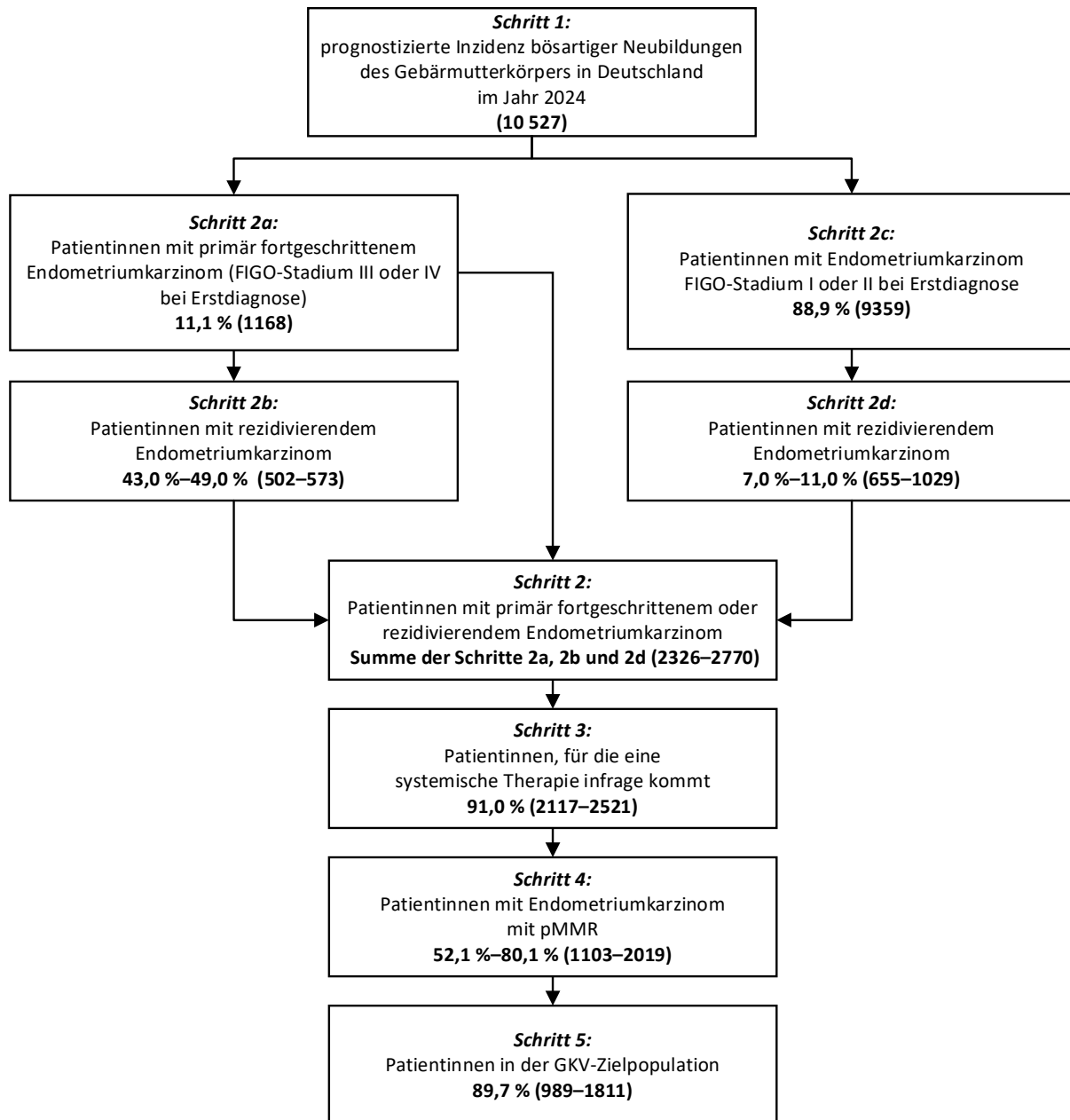
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen unter anderem zur Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung sowie des Gesamtüberlebens.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

pMMR: Mismatch-Reparatur-Profilizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2024

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut [2] die Fallzahlen der Inzidenz von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland für die Jahre 2009 bis 2019. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.-

und C55 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Anhand einer linearen Regression gibt der pU die jährlichen Fallzahlen zur Inzidenz bis in das Jahr 2024 an. Somit prognostiziert er für das Jahr 2024 eine Anzahl von 10 527 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Der pU operationalisiert

- das primär fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Karzinom im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bei Erstdiagnose (siehe Schritt 2a) und
- das rezidivierende Endometriumkarzinom als Karzinom, das
 - in den FIGO-Stadien III oder IV neu diagnostiziert wird (siehe Schritt 2a) und im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelt (siehe Schritt 2b) sowie
 - in den FIGO-Stadien I oder II neu diagnostiziert wird (siehe Schritt 2c) und im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelt (siehe Schritt 2d)

Schritt 2a: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose

Für die Verteilung der FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms bei Diagnose zieht der pU Publikationen mehrerer Landeskrebsregister heran (für Brandenburg und Berlin: „Jahresbericht 2019“ [3]; für Mecklenburg-Vorpommern: „Jahresbericht 2020“ [4]; für Hessen: „Krebs in Hessen 2020“ [5]; für Niedersachsen: „Jahresbericht 2020“ [6]). Dort sind Daten für die Diagnosecodes C54.- und C55 angegeben. Der pU gibt für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV einen Anteilswert in Höhe von 11,1 % an.

Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 1168 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose und Rezidiv im Krankheitsverlauf

Für Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium aufzeigt (FIGO-Stadium III oder IV) und im Krankheitsverlauf rezidiviert, weist der pU eine Anteilsspanne von 43,0 % bis 49,0 % aus. Dabei verweist er auf 3 Publikationen:

Für die untere Grenze zieht der pU die Analyse von Huijgens et al. [7] heran. Darin wurden 209 Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom und einer Operation mit kurativer

Absicht eingeschlossen. Diese wurden zwischen den Jahren 2002 und 2010 in 1 Krankenhaus in den Niederlanden behandelt und im Median 40 Monate nachbeobachtet. Der pU ermittelt anhand der ausgewiesenen Rezidivraten für die Stadien III und IV einen Mittelwert in Höhe von 43,0 %, gewichtet anhand der Fallzahlen in den FIGO-Stadien III und IV bei Diagnose.

Für die obere Grenze zieht der pU 2 Publikationen heran: Bei der Quelle von Imboden et al. [8] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der 594 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus 1 Klinikum in Schweden und 1 Klinikum in der Schweiz in den Jahren 2004 bis 2015 in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Publikation von Siegenthaler et al. [9] aus dem Jahr 2022 bezieht sich grundlegend auf dasselbe Patientenkollektiv, betrachtet jedoch ausschließlich diejenigen Patientinnen, deren Tumor rezidiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Die Fallzahlen zur Erstdiagnose und zum Rezidiv sind den beiden Publikationen jeweils getrennt für die Stadien zu entnehmen. Der pU ermittelt anhand dessen einen Mittelwert von 49,0 % für Patientinnen mit einem Rezidiv, die zuvor im FIGO-Stadium III oder IV erstdiagnostiziert wurden. Der Mittelwert ist gewichtet anhand der Anzahl der Patientinnen mit einem Tumor im Stadium III bzw. IV bei Diagnose.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (43,0 % und 49,0 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 2a. Daraus ergeben sich 502 bis 573 Patientinnen mit einem rezidivierenden Endometriumkarzinom, die bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV waren.

Schritt 2c: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Der pU verweist bei der Ermittlung des Anteilswertes für Tumoren mit FIGO-Stadium I oder II auf die Publikationen der Landeskrebsregister aus Schritt 2a [3-6] und gibt einen Anteilswert in Höhe von 88,9 % für diese Stadien an. Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 9359 Patientinnen, deren Tumoren sich in den Stadien I oder II bei Erstdiagnose befinden.

Schritt 2d: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose und Rezidiv im Krankheitsverlauf

Der pU verweist auf die Publikationen in Schritt 2b [7-9] und ermittelt mithilfe der entsprechenden Daten für Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein frühes Stadium (I oder II) aufzeigt, auf dieselbe Weise wie in Schritt 2b Anteilswerte für Patientinnen mit einem Rezidiv im Krankheitsverlauf (7,0 % bis 11,0 %).

Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 2c ergibt sich eine Anzahl von 655 bis 1029 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I oder II bei Erstdiagnose und anschließendem Rezidiv.

Anschließend summiert der pU die Ergebnisse aus den Schritten 2a, 2b und 2d (2326 bis 2770 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom).

Schritt 3: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU setzt für Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Anteilwert in Höhe von 91,0 % an. Diesen entnimmt er der Publikation von Parker et al. [10] aus dem Jahr 2020 mit Ergebnissen zu einer US-amerikanischen Umfrage bei Onkologinnen und Onkologen u. a. zur Behandlung des endometrioiden Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Auswertung basiert auf Daten von 187 Rückläufen (12 %) der insgesamt 1531 befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology. Den Angaben entnimmt der pU, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 91 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 2117 bis 2521 Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 4: Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR über einen Umkehrschluss aus den Anteilswerten der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Dazu zitiert der pU 4 Quellen [11-14], denen er zunächst Anteilswerte für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR zwischen 19,9 % und 47,9 % entnimmt.

Für die untere Grenze der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR zieht der pU eine Publikation zur Zulassungsstudie von Durvalumab (Westin et al. 2023 [12]) heran und ermittelt einen Anteilswert in Höhe von 19,9 %, indem er Patientinnen aus allen 3 Studienarmen einbezieht.

Für die obere Grenze legt der pU die Publikation von Fountzilias et al. [14] zugrunde. Im Zeitraum von 1990 bis 2012 wurden 167 Patientinnen mit nicht metastasiertem Endometriumkarzinom (Stadium I bis III) eingeschlossen, die sich einer Behandlung in Abteilungen der Hellenic Cooperative Oncology Group unterzogen. Ein Anteil von 47,9% der Tumoren wies ein dMMR auf.

Anschließend ermittelt der pU über einen Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und den oben genannten Anteilswerten) für Endometriumkarzinome mit pMMR Anteilswerte zwischen 52,1 % und 80,1 %. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergeben sich somit 1103 bis 2019 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR.

Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,7 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 989 bis 1811 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind jedoch aus methodischen Gründen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2024

Es handelt sich bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms, sondern übergreifend um Daten der Kategorien C54.- und C55 gemäß ICD-10 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet).

Zu Schritt 2a bzw. Schritt 2c: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bzw. I oder II bei Erstdiagnose

Der vom pU angegebene Anteilswert für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV (Schritt 2a) lässt sich rechnerisch nicht exakt anhand der mitgelieferten Publikationen nachvollziehen. Dennoch lässt sich anhand des von ihm angegebenen Anteilswertes (11,1 %) schlussfolgern, dass der pU Daten von Patientinnen ohne eine Angabe zum Stadium in die Grundgesamtheit einbezogen hat. Dies führt zu einer potenziellen Unterschätzung des Anteilswertes für das FIGO-Stadium III oder IV, da die Patientinnen ohne Stadienangabe vollständig der Gruppe der Patientinnen ohne FIGO-Stadium III und ohne FIGO-Stadium IV zugeordnet wurden. Es wäre angemessener, die Unsicherheit über die Bildung einer Spanne von Anteilswerten zu berücksichtigen.

In Schritt 2c ist der Anteilswert zu den FIGO-Stadien I oder II bei Erstdiagnose (88,9 %) offenbar über einen Umkehrschluss des Anteilswertes zu den FIGO-Stadien III oder IV bei Erstdiagnose aus Schritt 2 a ermittelt worden (Differenz aus 100 % und den oben genannten 11,1 %). Somit ist der Anteilswert von 88,9 % ebenfalls durch die oben genannten methodischen Probleme beeinflusst und führt demzufolge zu einer Überschätzung des Anteilswertes für das FIGO-Stadium I oder II.

Zu Schritt 2b und 2d: Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom

Die vom pU ermittelten Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen aus einer – für epidemiologische Berechnungen – geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen (209 Patientinnen mit Endometriumkarzinom [7]) und zum anderen aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen aus lediglich 3 Krankenhäusern [7-9].

Zu Schritt 3: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (91 %), basierend auf der Publikation von Parker et al. [10], ist mit Unsicherheit behaftet, da die Repräsentativität der Daten u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote (12 %) unklar ist. Zudem bezog sich die Umfrage ausschließlich auf Behandlungen bei Patientinnen mit Tumoren im Stadium IIIA bis IVB. Der Anteilswert ist nicht vollständig auf die Patientengruppe aus Schritt 2 übertragbar, da sie auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im früheren Stadium und anschließendem Rezidiv mit einer lokalen Behandlung umfasst.

Wie der pU ebenfalls erläutert, wurde mit der herangezogenen Umfrage [10] lediglich das bevorzugte Behandlungsschema der Ärztinnen und Ärzte erhoben. Es ist fraglich, ob der dadurch ermittelte Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation unterteilt in Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

In Herleitungsschritt 2 der Zielpopulation ermittelt der pU Fallzahlen sowohl zu Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose (Schritt 2a) als auch Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom (Schritte 2b und 2d). Es wird jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht empfohlen, anhand dieser Fallzahlen Anteile für die Subgruppen zu ermitteln. Zum einen ist bei der Herleitung in Schritt 2 die Verteilung der FIGO-Stadien nicht adäquat ermittelt, und die Repräsentativität der Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen, ist unklar (siehe Abschnitt II 1.3.2, zu Schritten 2a, 2b und 2d). Zum anderen ist auf Basis der mitgelieferten Quellen zu den Schritten 3 und 4 der Herleitung nicht abschließend zu beurteilen, ob sich die entsprechenden Anteilswerte zwischen den Subgruppen unterscheiden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Auf Basis der Daten der ZfKD-Datenbank zur Inzidenz der ICD-Codes C54.- und C55 und einer Prognose mittels einer linearen Regression (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) geht der pU von einem geringfügig abnehmenden Trend für die Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bis zum Jahr 2029 aus (Fallzahlen der Inzidenz von 10 527 im Jahr 2024 auf 10 257 im Jahr 2029).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungs- therapie mit Durvalumab + Olaparib	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b (Erstlinienbehandlung), davon	989–1811	Die angegebene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten verbunden unter anderem durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zugrundelegung einer Inzidenz, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst ▪ keine adäquate Ermittlung der Verteilung der FIGO-Stadien ▪ unklare Repräsentativität der Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen ▪ Gleichsetzung eines Anteilswerts an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt
	Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung	k. A.	–
	Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung	k. A.	
<p>a. Angabe des pU b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase bei der zu bewertenden Therapie mit Durvalumab + Olaparib wird als Erhaltungstherapie bezeichnet.

Die zu bewertende Therapie besteht aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie – sofern die Erkrankung während der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war [17] – mit Durvalumab + Olaparib.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Carboplatin + Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin + Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Folglich ist weder in der Fachinformation von Carboplatin [18] noch in der Fachinformation von Paclitaxel [19] ein Behandlungsprotokoll für diese Kombinationstherapie für die vorliegende Indikation dargestellt. Der pU erläutert, dass er für die Kostenberechnung von Carboplatin + Paclitaxel u. a. Angaben der deutschen S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom [11] heranzieht. Für die Bewertung der Kostenangaben des pU wurden zusätzlich Angaben aus der European-Society-For-Medical-Oncology(ESMO)-Leitlinie [20] berücksichtigt. Zum beobachtenden Abwarten macht der pU keine Angaben.

Für die Bewertung der Kosten der zu bewertenden Therapie wurden sowohl die Fachinformation von Durvalumab [1] als auch eine Publikation zur Zulassungsstudie DUO-E [12] herangezogen.

Zusätzlich gibt der pU Kosten für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib an. Diese werden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapie nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU stellt für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten dar, welche ausschließlich für das 1. Behandlungsjahr gelten. Je Folgejahr entstehen abweichende Kosten für die zu bewertende Therapie bzw. nicht bezifferbare Kosten für beobachtendes Abwarten im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU entsprechen den Angaben der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demzufolge wird die Therapie von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen angewendet [1]. In der Erhaltungstherapie erfolgt eine Gabe von Durvalumab alle 4 Wochen in Kombination mit einer täglichen Gabe von Olaparib bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität [1]. Der pU legt für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel 4 bis 6 Behandlungen zugrunde. Für die Erhaltungstherapie setzt er für Durvalumab 8,5 bis 10 Behandlungen und für Olaparib 239 bis 281 Behandlungstage an. Dies ist nachvollziehbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU legt als Behandlungsdauer für Carboplatin + Paclitaxel das gesamte Jahr (entspricht 17,4 Zyklen zu je 21 Tagen) zugrunde. Diese bzw. eine andere eindeutige Behandlungsdauer lässt sich der S3-Leitlinie nicht entnehmen [11]. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt bei rezidivierendem / metastasiertem Endometriumkarzinom die Gabe von Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen [20].

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Durvalumab als auch für Olaparib entsprechen den Angaben der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach wird Durvalumab in den ersten 4 bis 6 Zyklen (in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel) in einer Dosierung von 1120 mg pro Behandlungstag gegeben. In der Erhaltungstherapie wird Durvalumab (in der Kombination mit Olaparib) in einer Dosierung von 1500 mg verabreicht und Olaparib wird 2-mal täglich zu je 300 mg gegeben.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Carboplatin und Paclitaxel basieren auf den Dosierungen dieser Wirkstoffe in der Zulassungsstudie DUO-E [12]. Carboplatin wurde mit einer Dosierung von Area under the Curve (AUC) 5 oder 6 mg/ml*min pro Gabe und Paclitaxel mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe verabreicht [12].

Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der AUC zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren [21] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen [22] eine GFR von 102,5 ml/min. Anhand dieser berechnet der pU für Carboplatin eine Dosis von 637,5 mg (bei AUC 5 mg/ml*min) bzw. von 765 mg (bei AUC 6 mg/ml*min) pro Behandlungstag. Die Dosierung von Paclitaxel richtet sich nach der KOF. Dazu legt der pU die DuBois-Formel

zugrunde sowie entsprechende Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [23].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU setzt im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Dosierung von Carboplatin eine Spanne von AUC 5 mg/ml * min bis AUC 6 mg/ml * min pro Gabe und für Paclitaxel eine Dosierung von 175 mg/m² KOF an. Diese Angaben decken sich mit der S3-Leitlinie [11] bzw. mit der ESMO-Leitlinie [20]. Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel (siehe vorherigen Absatz). Dabei geht er von einer Dosis von 637,5 mg (bei AUC 5 mg/ml * min) bzw. von 765 mg (bei AUC 6 mg/ml * min) pro Behandlungstag aus. Für die Dosierung von Paclitaxel zieht der pU die im vorherigen Absatz genannten Körpermaße heran.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Patientinnen, deren MMR-Tumorstatus unbekannt ist, fallen Kosten für einen MMR-Test an.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten im Rahmen der Prämedikation. Dies ist nachvollziehbar.

Für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 3. Quartal 2024) an [24]. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung der Gesamtdauer pro Tag für die Behandlung mit Kombinationstherapien auch abweichende Kosten anfallen können.

Für Durvalumab, Olaparib und Carboplatin fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie die Kontrolle verschiedener Blutparameter an, die der pU nicht veranschlagt [1,17,18].

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie der nachfolgenden Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 128 376,64 € bis 132 508,57 € im 1. Behandlungsjahr. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Carboplatin + Paclitaxel beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Auf Basis der vom pU zugrunde gelegten Behandlungsdauer für die Kombinationschemotherapie von Carboplatin + Paclitaxel (17,4 Zyklen pro Jahr) sind die Arzneimittelkosten plausibel. Bei einer abweichenden Behandlungsdauer von 6 Zyklen in Anlehnung an die ESMO-Leitlinie [20] entstehen geringere Kosten (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Zum beobachtenden Abwarten nach der Kombinationschemotherapie von Carboplatin + Paclitaxel macht der pU keine Angaben. Die zugehörigen Kosten sind nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel (Initialtherapie)	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung)	23 208,36 ^b – 35 278,47 ^c	159,44 ^b – 254,32 ^c	1200,00 ^b – 1800,00 ^c	128 376,64– 132 508,67 ^d	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Ab dem 2. Behandlungsjahr fallen keine Kosten mehr für die Initialtherapie an, sondern ausschließlich abweichende Kosten für die Erhaltungstherapie. Die Kosten der Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib fallen nur für Patientinnen an, deren Erkrankung während der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war.
gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib	Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung)	90 492,42 ^e – 106 433,35 ^f	167,37 ^e – 196,90 ^f	850,00 ^e – 1000,00 ^f		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^g (Erstlinienbehandlung)	21 047,39– 22 398,60	598,86	3480,00	25 126,25– 26 477,46	Auf Basis der vom pU zugrunde gelegten Behandlungsdauer (17,4 Zyklen pro Jahr) sind die Arzneimittelkosten plausibel. Bei einer abweichenden Behandlungsdauer von 6 Zyklen in Anlehnung an die ESMO-Leitlinie [20] entstehen geringere Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
gefolgt von beobachtendem Abwarten	Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^g (Erstlinienbehandlung)	keine Angabe				Die zugehörigen Kosten sind nicht bezifferbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr; teilweise eigene Berechnung unter Summierung der Angaben des pU. b. auf Basis einer Behandlungsdauer von 4 Zyklen der Kombinationschemotherapie (Dosierung Carboplatin: AUC 5 mg/ml*min) c. auf Basis einer Behandlungsdauer von 6 Zyklen der Kombinationschemotherapie (Dosierung Carboplatin: AUC 6 mg/ml*min) und unter Berücksichtigung von Angaben in Modul 5 d. Dargestellt sind die geringstmöglichen und höchstmöglichen Jahrestherapiekosten anhand der Summierung der Arzneimittelkosten, der zugehörigen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und der zugehörigen Kosten gemäß Hilfstaxe. e. auf Basis einer Behandlungsdauer von 8,5 Zyklen für Durvalumab und 239 Tagen für Olaparib f. auf Basis einer Behandlungsdauer von 10 Zyklen für Durvalumab und 281 Tagen für Olaparib g. Der pU weist die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets aus. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden dennoch in der vorliegenden Bewertung für die Gesamtpopulation des Anwendungsgebiets ausgewiesen und bewertet, da sich der Behandlungsmodus zwischen den Populationen nicht unterscheidet.</p> <p>AUC: Area under the Curve; ESMO: European Society For Medical Oncology; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich ist. Er diskutiert Kontraindikationen von Durvalumab, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben könnten.

Insgesamt geht der pU davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen ambulant versorgt werden kann.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz Fallzahlen und rohe Raten [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019. 2020.
4. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021.
5. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
6. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020.
7. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5(3): 179-186.
8. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2): 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>.
9. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.
10. Parker JE, Miller DS, Lee J et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer; An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 34: 100620. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100620>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Langversion 3.0; AWMF Registernummer: 032-034OL. 2024.

12. 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 2023.
<https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132>.
13. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer; the KEM experience. Arch Gynecol Obstet 2021; 304(4): 975-984.
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>.
14. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. ESMO Open 2019; 4(2): e000474. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000474>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 07. Mai 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12.2023; Stand: 14.06.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 03.07.2024]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
17. AstraZeneca. Lynparza 100mg Filmtabletten, Lynparza 150mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
19. AxioNovo. Fachinformation axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2020]. 2020.
20. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(9): 860-877.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
21. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung; Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
22. DocCheck Medical Services. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.

23. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021. [Stand: 27. März 2023] [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.