

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.