

## 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 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 als Monotherapie, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>b</sup> , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

Abweichend von der Fragestellung des G-BA bildet der pU 2 Teilpopulationen, für die er jeweils 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
  - oder
  - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab
- Teilpopulation 2: Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
  - Dostarlimab
  - oder
  - Pembrolizumab
  - oder
  - Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab

Für Teilpopulation 1 begründet der pU die Wahl von Carboplatin + Paclitaxel als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der ursprünglichen Beratungsanforderung vom 12.10.2023, in der Carboplatin + Paclitaxel vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist jedoch nicht sachgerecht. In seiner Begründung bezieht sich der pU auf eine nicht mehr aktuelle Beratung. Carboplatin + Paclitaxel sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, während mit Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab) in diesem Anwendungsgebiet ein zugelassenes Therapieregime vorliegt. Dementsprechend stellt Carboplatin + Paclitaxel keine sachgerechte Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Für Teilpopulation 2 bleibt die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ohne Konsequenz, da er keine Daten für diese Teilpopulation vorlegt.

Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools, da seine Informationsbeschaffung auf der Zielpopulation entsprechend der Zulassung bzw. der Fragestellung des G-BA basiert und die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet. Die Auswirkung der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auf seinen Studienpool wird nachfolgend beschrieben.

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.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU eingeschlossene Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Beschreibung der Studie DUO-E***

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)  $\leq 1$ , 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 der Fachinformation. Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel entsprach den Empfehlungen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sowie der Leitlinie der European Society For Medical Oncology (ESMO).

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). Für seine Bewertung zieht der pU Patientinnen mit dMMR-Status aus Arm A und Arm B heran.

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 Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, 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.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie, festgelegt. In der Studie DUO-E wurde in keinem der Studienarme das entsprechende Therapieregime untersucht. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUO-E nicht umgesetzt. Somit ist die Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>b</sup> , gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
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.  
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.