

## 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 Olaparib (Erhaltungstherapie in Kombination mit 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 Olaparib in Kombination mit Durvalumab (im Folgenden Olaparib + Durvalumab) in der Erhaltungstherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war	Carboplatin + Paclitaxel <sup>b</sup> , gefolgt von beobachtendem Abwarten <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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>c. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA bildet nicht nur die Erhaltungstherapie sondern die gesamte Therapiestrategie ab. Dies wird im nachfolgenden Text näher erläutert.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>	

### Fragestellung des pU

In seiner Fragestellung benennt der pU die Zielpopulation entsprechend der Zulassung bzw. der Zielpopulation in der Fragestellung des G-BA. Dies ist sachgerecht. Für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bildet der pU jedoch, abweichend von der Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, 2 Teilpopulationen, für die er unterschiedliche Vergleichstherapien 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 in Kombination mit Lenvatinib

Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer vollständigen Therapiestrategie 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.

### ***Fragestellung der vorliegenden Bewertung***

Der initiale Abschnitt der Erstlinientherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel bzw. Carboplatin + Paclitaxel) wird in der vorliegenden Bewertung als Initialtherapie bezeichnet. Die darauffolgende Therapiephase umfasst dann entweder die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab oder beobachtendem Abwarten.

Die Zulassung von Olaparib bezieht sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie im Anschluss an die Initialtherapie. Daher umfasst die Zielpopulation für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, deren Erkrankung während der Initialbehandlung nicht progredient war.

Eine Bestimmung von Therapieeffekten separat für eine Erhaltungstherapie bedarf einer alleinigen Betrachtung der Erhaltungsphase. Für die Nutzenbewertung einer Erhaltungstherapie wäre somit eine RCT relevant, in der Patientinnen, die unter der Initialtherapie nicht progredient waren, vor Beginn der Erhaltungsphase auf 2 unterschiedliche Erhaltungstherapien randomisiert würden.

Ein solches Studiendesign setzt voraus, dass für die Patientinnen in beiden Therapiearmen die gleichen Initialtherapien zur Verfügung standen. Dies ist jedoch in der vorliegenden Situation aufgrund der Zulassungssituation von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie nicht gegeben. So ist gemäß Zulassung eine Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab nur nach der Initialtherapie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erlaubt. Die Initialtherapie Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ist wiederum ausschließlich in Kombination mit einer Erhaltungstherapie bestehend aus Olaparib + Durvalumab zugelassen. Eine alternative Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie mit Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel ist in der Zulassung von Durvalumab nicht vorgesehen. Somit bedingt die Kombination der beiden Zulassungen (Olaparib und Durvalumab), dass Patientinnen im Interventions- und Kontrollarm einer Studie zur Untersuchung der Erhaltungstherapie unterschiedliche Initialtherapien erhalten haben müssten. Dies wird auch durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie deutlich, die ebenfalls eine Initialtherapie beinhaltet.

Trotz dieser Überlegungen bezieht sich die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich auf Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie. Dabei wird die vom G-BA benannte Patientenpopulation und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.

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 Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU eingeschlossene Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie nicht geeignet. 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), 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.

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).

Die Behandlung mit Durvalumab und Olaparib erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation und die Wahl der Therapieregime für Carboplatin und Paclitaxel sind unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen 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). Für seine Bewertung zieht der pU Patientinnen mit pMMR-Status aus Arm A und Arm C heran.

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie DUO-E findet sich in der Dossierbewertung A24-86.

### ***Studie DUO-E für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie nicht geeignet***

Die Studie DUO-E ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass die Studie DUO-E nicht nur die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab oder Placebo, sondern auch die Initialtherapie bestehend aus Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel umfasst. Dies ergibt sich daraus, dass die Randomisierung in der Studie DUO-E vor dem Beginn der Initialtherapie erfolgte. Damit bildet die Studie DUO-E zwar die gesamte Therapiestrategie ab, ist aber nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die Therapiephase der Erhaltungstherapie zu treffen.

Zudem ist zu beachten, dass nur ein Teil (79 %) der in den Interventionsarm der Studie randomisierten Patientinnen auch eine Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab erhalten hat.

Der pU legt somit keine Daten zur separaten Betrachtung der Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab vor. Es liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie für die oben genannte Zielpopulation vor.

In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation ist die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab aufgrund der Zulassung Teil einer klar definierten Therapiestrategie. Die Bewertung der gesamten Therapiestrategie, bestehend aus Initialtherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel) und Erhaltungstherapie (Durvalumab + Olaparib) ist Gegenstand der Bewertung A24-86.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation ist die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab aufgrund der Zulassung Teil einer klar definierten Therapiestrategie. Für die Betrachtung der gesamten Therapiestrategie, bestehend aus Initialtherapie (Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel) und Erhaltungstherapie (Durvalumab + Olaparib), die durch die Studie DUO-E abgebildet ist, siehe Dossierbewertung A24-86.

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie.

Tabelle 3: Olaparib + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war	Carboplatin + Paclitaxel <sup>b</sup> , gefolgt von beobachtendem Abwarten <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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>c. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA bildet nicht nur die Erhaltungsphase sondern die gesamte Therapiestrategie ab.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.