

Olaparib (Endometriumkarzinom, pMMR; Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab)

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 middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-88

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1893

DOI: 10.60584/A24-88

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olaparib (Endometriumkarzinom, pMMR; Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.08.2024

Interne Projektnummer

A24-88

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-88>

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. Olaparib (Endometriumkarzinom, pMMR; Erhaltungstherapie in Kombination mit Durvalumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-88>.

Schlagwörter

Olaparib, Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

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

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

- Jana Göbel
- Christiane Balg
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

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) 3 |
| Teil I: | Nutzenbewertung I.1 |
| Teil II: | Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Olaparib in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von 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.

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 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.

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 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <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 Dossiervorlagen 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 Dokuments 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.4 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.5 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.6 |
| I 2 Fragestellung..... | I.12 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.15 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.18 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.19 |
| I 6 Literatur | I.20 |
| I Anhang A Suchstrategien..... | I.21 |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.22 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Durvalumab | I.6 |
| Tabelle 3: Olaparib + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens... I.11 | I.11 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Durvalumab | I.12 |
| Tabelle 5: Olaparib + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens... I.19 | I.19 |

I **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Design einer RCT zur Untersuchung der Erhaltungstherapie I.13

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MMR | Mismatch-Reparatur |
| pMMR | Mismatch-Reparatur-Profizienz |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

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 ^a |
|--|---|
| 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 ^b , gefolgt von beobachtendem Abwarten ^c |
| <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 ^a | 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 ^b , gefolgt von beobachtendem Abwarten ^c | 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olaparib + Durvalumab

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| 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 ^b , gefolgt von beobachtendem Abwarten ^c |
| <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. 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.

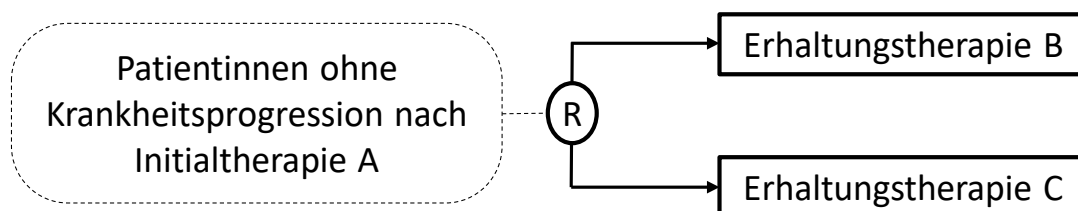
Für Teilpopulation 2 weicht der pU von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichung des pU bleibt ebenfalls ohne Konsequenz, da er für diese Teilpopulation keine Daten vorlegt.

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 (siehe Abbildung 1).



R: Randomisierung

Abbildung 1: Design einer RCT zur Untersuchung der Erhaltungstherapie

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 (siehe Tabelle 4).

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde – basierend auf der Fragestellung und zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA – keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung, die keine Einschränkung auf die Therapiephase beinhaltet, identifiziert der pU die RCT DUO-E [2] und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens für seine Teilpopulation 1 (siehe Kapitel I 2) heran. Für seine Teilpopulation 2 identifiziert der pU keine Studie und legt in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor.

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) 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.

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 in der Fachinformation [3,4] und die Wahl der Therapieregime für Carboplatin und Paclitaxel sind unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen [5,6] 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 [7].

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 [7].

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie bei 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es 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 [7].

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olaparib + Durvalumab in der Erhaltungstherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Olaparib + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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 ^b , gefolgt von beobachtendem Abwarten ^c | 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. Dies wird im Kapitel I 2 näher erläutert.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder für die trotz Vorbehandlung eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommt (Teilpopulation 1), einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Zudem leitet der pU für die Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn aus Teilpopulation 1 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für Patientinnen, die mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Re-Induktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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>.
3. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 23.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. 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>.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-86.html>].

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu *Olaparib*

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| (olaparib OR AZD-2281) 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 |
| (olaparib* OR AZD-2281 OR (AZD 2281) OR AZD2281) 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 |
| olaparib, endometrial |
| AZD-2281, endometrial |
| AZD2281, endometrial |

I Anhang B 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 mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Wenn Lynparza in Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur (MMR)-Profizienz (pMMR) angewendet wird, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war, beträgt die Dosis von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Durvalumab verwiesen.

Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen. Es wird auf die Fachinformation für Durvalumab verwiesen.

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Lynparza nicht empfohlen.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen.

Bei Verdacht auf myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Bei Verdacht auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden sollte die Behandlung unterbrochen werden. Im Falle eines schweren arzneimittelbedingten Leberschadens sollte ein Behandlungsabbruch in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch vertretbar ist.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungs-methoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Falls ein Patient, der bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann.“

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.13 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen..... | II.13 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung | II.14 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... | II.15 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.16 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.16 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.17 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.17 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.18 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.19 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.21 |
| II 3 Literatur..... | II.22 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation | II.14 |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr | II.19 |

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 [1]. Demnach besteht die Zielpopulation aus 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.

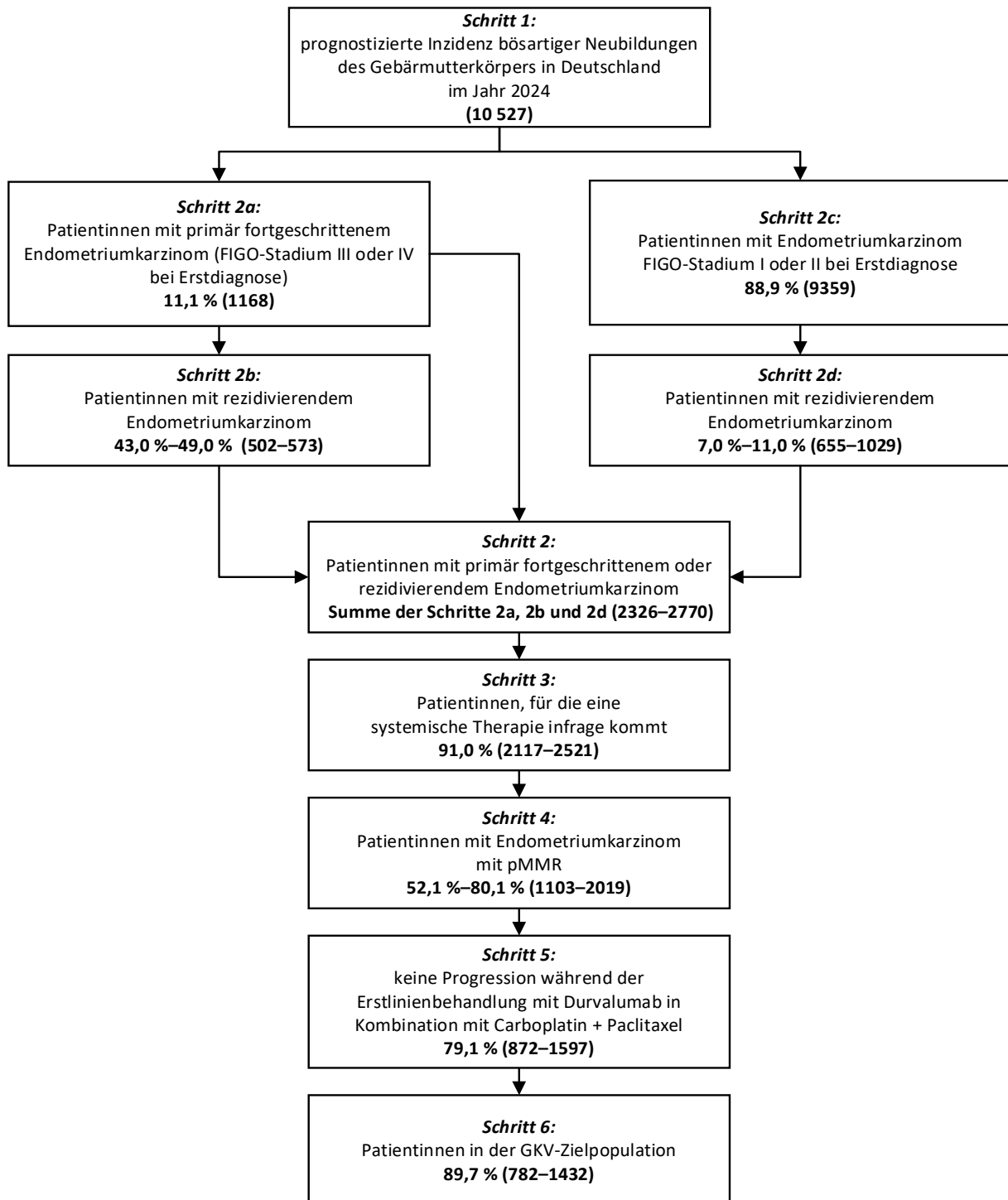
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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 rezidiviert. 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, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war

Der pU erhebt einen Anteil von 79,1 % für Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war. Dazu verweist er auf Auswertungen der Zulassungsstudie DUO-E [15] des Studienarms „Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Durvalumab + Olaparib“. Dort lässt sich den Daten der Patientinnen mit einem Tumor mit pMMR entnehmen, dass ein Anteil von 79,1 % dieser Patientinnen eine Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab begonnen hat.

Durch Übertragung dieses Anteilswertes auf das Ergebnis aus Schritt 4 ergeben sich 872 bis 1597 Patientinnen für Schritt 5.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,7 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 782 bis 1432 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 sowie weitere Aspekte 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.

Zu Schritt 5: Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war

Der pU operationalisiert den Anteil der Erkrankung ohne Progression während der Erstlinienbehandlung über Patientinnen, die eine Erhaltungstherapie mit Olaparib (+ Durvalumab) begonnen haben. Aus den Daten der Auswertungen ist ersichtlich, dass nicht allein eine Progression der Erkrankung während der Kombinationschemotherapie der Grund für eine fehlende Erhaltungstherapie mit Olaparib war [15]. Zum Beispiel waren Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Entscheidungen der Patientinnen während der Kombinationsphase mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel zu beobachten. Da auch im Versorgungsalltag Therapieabbrüche in der Erstlinientherapie zu erwarten sind, kann dieses methodische Vorgehen grundsätzlich nachvollzogen werden. Jedoch ist unklar, ob die Therapieabbrüche, die in der klinischen Studie beobachtet wurden, im gleichen Ausmaß im Versorgungsalltag auftreten.

Des Weiteren ist für Patientinnen, für die die Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel infrage kommt, unklar, wie hoch der Anteil derjenigen ist, die diese Erstlinienbehandlung im Versorgungsalltag tatsächlich beginnt. Dieses Kriterium muss für die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab erfüllt sein und wurde bei der Herleitung durch den pU nicht berücksichtigt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

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 |
|---|--|--------------------------------------|--|
| Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab | erwachsene 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 | 782–1432 | <p>Die Angabe ist mit Unsicherheiten verbunden unter anderem durch:</p> <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 ▪ Operationalisierung der Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war, über die Gabe der Erhaltungstherapie |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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 umfasst dann entweder die Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab oder Beobachtendem Abwarten.

Die zu bewertende Therapie ist Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie gemäß der Zulassung nur nach einer Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel – sofern die Erkrankung während der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel nicht progredient war [1].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet 2 Phasen: die Initialtherapie mit Carboplatin + Paclitaxel und das darauffolgende beobachtende Abwarten. Daher werden sowohl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch bei der zu bewertenden Therapie die Kosten für beide Phasen bewertet.

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 heranzieht [11]. 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 für die Initialtherapie Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie für die nachfolgende Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab wurden sowohl die Fachinformationen von Olaparib und Durvalumab [1,21] 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 Initialtherapie Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie für die nachfolgende Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab 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 Fachinformationen von Olaparib und Durvalumab [1,21]. Demzufolge wird die Therapie von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen angewendet [21]. 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 [1,21]. 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 Olaparib als auch für Durvalumab entsprechen den Angaben der Fachinformationen von Olaparib und Durvalumab [1,21]. 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 [22] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen [23] 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 [24].

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 Olaparib, Durvalumab, Carboplatin und Paclitaxel 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 Kosten im Rahmen der Prämedikation. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Initialtherapie Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie für die nachfolgende Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 3. Quartal

2024) an [25]. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung der Gesamtdauer pro Tag für die Behandlung mit Kombinationstherapien auch abweichende Kosten anfallen können.

Für Olaparib, Durvalumab und Carboplatin fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie die Kontrolle verschiedener Blutparameter an, die der pU nicht veranschlagt [1,18,21].

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 [26,27].

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 die Initialtherapie Durvalumab in der Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel sowie für die nachfolgende zu bewertende Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab insgesamt 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 (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 | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|--|---|---|--|---|--|
| Zu bewertende Therapie: Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab - zusätzlich Initialtherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel abgebildet | | | | | | |
| Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel (Initialtherapie) | erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom | 23 208,36 ^b – 35 278,47 ^c | 159,44 ^b – 254,32 ^c | 1200,00 ^b – 1800,00 ^c | Summe über Initial- und Erhaltungstherapie im 1. Behandlungsjahr: | 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. |
| gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib + Durvalumab | Endometriumkarzinom mit pMMR, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war | 90 492,42 ^e – 106 433,35 ^f | 167,37 ^e – 196,90 ^f | 850,00 ^e – 1000,00 ^f | 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 abweichende Kosten für die Erhaltungstherapie an. |

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 |
|---|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| 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 | | keine Angabe | | | | Die zugehörigen Kosten sind nicht bezifferbar. |
| <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) 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 Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich ist. Er diskutiert Kontraindikationen von Durvalumab und Olaparib, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Olaparib 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. Lynparza 100mg Filmtabletten, Lynparza 150mg Filmtabletten [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, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen 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; 10.1200/JCO.1223.02132. <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. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.
16. 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.
17. 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>.
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. AstraZeneca. Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. 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>.
23. DocCheck Medical Services. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.

24. 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>.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.
26. 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.
27. 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.