

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Durvalumab (IMFINZI®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 A**

*IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	44
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	48
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	49
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	49
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	53
4.2.5.2.2.4 Sicherheit.....	54
4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	96
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	100
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung.....	129
4.3.1.3.1.4	Sicherheit.....	139
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	162
4.3.1.3.2.1	Abstammung.....	174
4.3.1.3.2.2	Region.....	179
4.3.1.3.2.3	Krankheitsstatus.....	183
4.3.1.3.2.4	HRR-Mutationsstatus.....	184
4.3.1.3.2.5	PD-L1-Expression.....	187
4.3.1.3.2.6	Histologie.....	188
4.3.1.3.2.7	ECOG-PS.....	193
4.3.1.3.2.8	FIGO-Stadium.....	194
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	196
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	197
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	197
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	198
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	198
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	200
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	200
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	202
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	202
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	207

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	207
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	209
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	219
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	219
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	220
4.6	Referenzliste.....	221
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>227</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>232</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>234</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>235</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>244</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>277</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)) .....	24
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	35
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika (Demografie) der Studie DUO-E .....	44
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika (Krankheitscharakteristika) der Studie DUO-E .....	45
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika (Vorbehandlung) der Studie DUO-E.....	47
Tabelle 4-6: Subgruppen der Studie DUO-E .....	61
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS).....	78
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS) ...	79
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS) .....	82
Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauern bei Patientinnen mit dMMR-Status der Studie DUO-E – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E).....	86
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	96
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	98
Tabelle 4-23: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) .....	100
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	101
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS) .....	102
Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität .....	104
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die patientenberichtete Morbidität bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für die Fragebögen der patientenberichteten Morbidität bei Patientinnen mit dMMR-Status – Studie DUO-E (FAS) .....	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC für Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	112
Tabelle 4-30: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	129
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	130
Tabelle 4-33: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	139
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	142
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei $\geq 10\%$ der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	145
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS) .....	150
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS) .....	153

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	156
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	157
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS) .....	158
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	159
Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	164
Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DUO-E .....	167
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	174
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse nach Region je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	179
Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	183
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse nach HRR-Mutationsstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	184
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse nach PD-L1-Expression je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	187
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse nach Histologie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	188
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	193
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse nach FIGO-Stadium je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E.....	194
Tabelle 4-53: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden .....	196

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	198
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	198
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	199
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	199
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	202
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	202
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	203
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	205
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)) .....	210
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUO-E, NCT04269200..	245
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie DUO-E .....	278

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie DUO-E (FAS) .....	99
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS) .....	103
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Fatigue bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	115
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Übelkeit und Erbrechen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	115
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Schmerzen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	116
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Dyspnoe bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	116
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Schlaflosigkeit bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	117
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Appetitverlust bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	117
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Verstopfung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	118

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Diarrhö bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	118
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Finanzielle Schwierigkeiten bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	119
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Lymphödem bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	120
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Urologische Symptome bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	121
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Gastrointestinale Symptome bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	121
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Eingeschränkte Körperwahrnehmung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS) .....	122
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelle/vaginale Probleme bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	122
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Rücken- und Beckenschmerzen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	123
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Kribbeln/Taubheitsgefühl bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	123
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Muskulärer Schmerz bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	124
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Haarausfall bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	124

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Geschmacksveränderung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	125
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	126
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	127
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIC Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	128
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	132
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Körperfunktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	133
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Rollenfunktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	133
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Emotionale Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	134
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Kognitive Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	134
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Soziale Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	135
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelles Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	136

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelle Aktivität bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS) .....	137
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelles Vergnügen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS).....	137
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche UE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	143
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS) .....	143
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche SUE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	144
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Therapieabbrüche aufgrund von UE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS) .....	144
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	152
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen – PT: Anämie bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	153
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS).....	155
Abbildung 4-43: Patientenfluss der Studie DUO-E (Datenschnitt DCO1 vom 12.04.2023).	276

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<sup>18</sup> F-DG-PET	<sup>18</sup> F-Fluoro-Deoxyglukose Positronen Emissionstomografie
AESI	UE von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis B-Core-Antigen (Hepatitis B core antibody)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CA-125	Tumorantigen 125 (Cancer-Antigen 125)
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Erkrankung - Erstbeschreibung im Jahr 2019 (Corona Virus Disease 2019)
CPH	Cox Proportional Hazards
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumor DNA)
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTx	Carboplatin+Paclitaxel
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
DCO	Datenschnitt (Data Cut-Off)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR-TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module
EPAR	European Public Assessment Report
ePRO	Elektronische patientenberichtete Endpunkte (electronic Patient-Reported Outcomes)
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
et al.	Et alii
etc.	Et cetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FFPE	Formalinfixiert, in Paraffin eingebettet (Formalin Fixed, Paraffin Embedded)
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	Gegebenenfalls
HbsAg	Hepatitis B Virus Oberflächenantigen (Hepatitis B virus surface Antigen)
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HOSPAD	Krankenhauseinweisung (Hospital Admission)
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
HRRm	HRR-Mutation
IB	Prüferinformation (Investigator's Brochure)
ICH	Internationale Harmonisierungskonferenz (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiger Ausschuss für Datenüberwachung (Independent Data Monitoring Committee)
IP	Intraperitoneal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVRS	Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Webbasiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KrCl	Kreatinin Clearance

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LH	Luteinisierendes Hormon
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mAbs	Monoklonale Antikörper (monoclonal Antibodies)
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 1)
MATE2K	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 2 – Kidney)
max.	Maximal
Max	Maximum
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
min.	Mindestens
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Netzwerk-Meta-Analyse (Mixed Treatment Comparison)
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
N	Anzahl Patientinnen in der Analyse
NA	Nicht anwendbar
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated) bzw. keine Konvergenz (No Convergence)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht auswertbar (Not Estimable) bzw. nicht erreicht
NTL	Nicht-Zielläsion (Non-Target Lesion)
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 (Organic Anion Transporter 3)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1 (Organic Cation Transporter 1)
o. g.	Oben genannt
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Zeit bis zur zweiten Progression (Progression-Free Survival 2)
PGI-BR	Patient Global Impression of Benefit/Risk
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PGI-TT	Patient Global Impression of Treatment Tolerability
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q3W	Alle drei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
QTcF	Mittels Fridericia-Formel frequenzkorrigierte QT-Zeit (QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
REML	Restriktive Maximum-Likelihood-Methode
RKI	Robert Koch-Institut
SAG	Wissenschaftlicher Beirat (Scientific Advisory Group for Oncology)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
TDT	Zeit bis zum Behandlungsabbruch (Time to Discontinuation of Treatment)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TIL	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TL	Zielläsion (Target Lesion)
TMB	Tumormutationslast (Tumor Mutational Burden)
TMG	Leitlinien für das Toxizitätsmanagement (Toxicity Management Guidelines)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
w/v	Gewicht pro Volumen (weight per volume)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Die AstraZeneca GmbH bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans\*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patientinnen bzw. Frauen die Rede ist.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die für eine systemische Therapie infrage kommen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

##### **Population**

Die Zulassungspopulation umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die für eine systemische Therapie infrage kommen.

##### **Intervention**

In Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel beträgt die Durvalumab-Dosis 1.120 mg alle drei Wochen für vier bis sechs Zyklen. Die Verabreichung erfolgt in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion (Endkonzentration 1-15 mg/ml), jeweils am Tag der Chemotherapie. Die Gabe von Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC (Fläche unter der Kurve) 5 oder AUC 6) erfolgt ebenfalls alle drei Wochen (Q3W) für vier bis sechs Zyklen.

Anschließend beträgt die Durvalumab-Dosis 1.500 mg alle vier Wochen.

### Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 12.10.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-214) wurde für Durvalumab im o. g. Anwendungsgebiet (AWG) folgende zVT festgelegt [1]:

- Carboplatin+Paclitaxel

Die AstraZeneca GmbH stimmt dem G-BA zu, dass für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie<sup>1</sup> infrage kommen, Carboplatin+Paclitaxel als sachgerechte zVT im AWG anzusehen ist. Diese Gruppe umfasst alle Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung sowie einen Teil der vom AWG umfassten Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung (im Weiteren auch „Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)“ genannt).

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass für Patientinnen im AWG seit 07.12.2023 neben den vom G-BA genannten Wirkstoffen auch Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zugelassen ist [2]. Mit Beschluss vom 20.06.2024 liegt eine Nutzenbewertung des G-BA zur Behandlung mit Dostarlimab im AWG vor [3]. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht [1]. In der Gesamtschau stellt Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.

---

<sup>1</sup> Die Bezeichnung „alleinige Chemotherapie“ meint dabei stets eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel. Patientinnen, welche für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können zugleich auch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen. Patientinnen, welche hingegen nicht für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können dennoch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen.

Darüber hinaus sind vom AWG jedoch auch Patientinnen umfasst, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt, z. B. weil sie in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie rezidivieren [4, 5]. Diese Gruppe umfasst alle übrigen Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung im AWG und wird von der Studie DUO-E nicht abgebildet (im Folgenden „Teilpopulation 2“ genannt). Gemäß S3-Leitlinie werden für Patientinnen mit dMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie, neben einer systemischen Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel, die zum 22.06.2022 bzw. zum 21.04.2021 zugelassenen Monotherapien bestehend aus Pembrolizumab bzw. Dostarlimab empfohlen [2, 6, 7]. Der patientenrelevante Nutzen beider Wirkstoffe wurde bereits durch den G-BA bewertet [8, 9]. Zudem ist seit dem 07.12.2023 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG zugelassen (siehe Ausführungen oben in Bezug auf Bestimmung der zVT auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung des G-BA).

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab gegenüber der zVT für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen (Teilpopulation 1), zieht die AstraZeneca GmbH die Daten der Studie DUO-E heran.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens des o. g. Therapieregimes für Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), liegt keine Evidenz gegenüber der zVT (Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab) vor.

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung eines medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Morbidität***

- Fortschreiten der Erkrankung (Progressionsfreies Überleben (PFS))
- Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen und Einzelsymptome
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) – Symptomskalen und Einzelsymptome
  - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L) visuelle Analogskala (VAS)
  - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
  - Patient Global Impression of Change (PGIC)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung
  - EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen

***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach vollpublizierten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien gesucht. Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

### **Datenquellen**

Die für die Beantwortung der Fragestellung herangezogenen Studien wurden gemäß den Vorgaben unter Abschnitt 4.2.3 durch Recherchen in medizinischen Datenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA identifiziert. Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie DUO-E (NCT04269200) als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Für das vorliegende Dossier wurden die relevanten Studienarme Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (Durvalumab+CTx) sowie Carboplatin+Paclitaxel (CTx) in Bezug auf Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) herangezogen.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

Basierend auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) werden das Design und die Methodik dieser Studie beschrieben (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Studien- und Endpunktebene unter Berücksichtigung der Informationen aus dem Studienprotokoll (CSP), dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienbericht (CSR) bewertet (Anhang 4-F). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft.

Um die aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen dem Durvalumab+CTx- und dem CTx-Arm resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt und das Hazard Ratio (HR) berechnet. Durch das doppelt-verblindete Studiendesign wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig bewertet. Unterschiede der Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den beiden Therapiearmen resultieren aus den Unterschieden in den Zeitpunkten des Abbruchs der Studienmedikation (z. B. durch Progress) sowie des Studienabbruchs (z. B. durch Tod). Alle Effektmaße wurden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Daten des präspezifizierten Datenschnitts vom 12.04.2023 der Studie DUO E herangezogen. Der als Safety-Update von der Food and Drug Administration (FDA) geforderte Datenschnitt vom 18.10.2023 wird für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem europäischen Zulassungsprozess, in dessen Rahmen die Daten des Datenschnitts vom 12.04.2023 für alle berichteten Endpunkte sowie die Daten des von der FDA geforderten Datenschnitts zusätzlich für die Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurden. Aus dem Datenschnitt vom 18.10.2023 vorliegende Daten zur Mortalität, sowie aus dem Datenschnitt vom 12.04.2023 vorliegende Daten zur Sicherheit finden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Die dargestellten Patientinnen mit dMMR-Status werden hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation))

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/18 (36,7)	23,7 [16,9; NE]	<b>HR: 0,38</b> <b>[0,15; 0,89]</b> <b>0,0263</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>						
PFS	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	49/25 (51,0)	7,0 [6,7; 14,8]	<b>HR: 0,43</b> <b>[0,22; 0,82]</b> <b>0,0100</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome						
<i>Fatigue</i>	46/30 (65,2)	1,7 [0,8; 2,7]	49/34 (69,4)	1,3 [0,8; 2,0]	HR: 0,78 [0,47; 1,30] 0,3697	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	46/24 (52,2)	4,1 [1,4; 6,9]	49/23 (46,9)	3,5 [1,5; 9,6]	HR: 1,01 [0,55; 1,88] 0,9619	

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<i>Schmerzen</i>	46/24 (52,2)	2,4 [1,3; 6,9]	49/24 (49,0)	4,2 [1,3; 7,9]	HR: 1,06 [0,58; 1,96] 0,8294	
<i>Dyspnoe</i>	46/22 (47,8)	3,5 [1,5; 17,0]	49/23 (46,9)	3,4 [1,4; 6,0]	HR: 0,90 [0,49; 1,63] 0,7411	
<i>Schlaflosigkeit</i>	46/26 (56,5)	2,7 [1,4; 9,6]	49/22 (44,9)	4,0 [2,1; 12,8]	HR: 1,25 [0,68; 2,29] 0,4541	
<i>Appetitverlust</i>	46/22 (47,8)	3,5 [2,0; NE]	49/28 (57,1)	2,8 [1,4; 5,1]	HR: 0,66 [0,36; 1,19] 0,1767	
<i>Verstopfung</i>	46/27 (58,7)	2,7 [1,3; 5,9]	49/29 (59,2)	2,2 [1,4; 3,5]	HR: 0,82 [0,46; 1,44] 0,5004	
<i>Diarrhö</i>	46/23 (50,0)	4,1 [2,1; 13,3]	49/24 (49,0)	3,5 [2,0; 7,9]	HR: 0,87 [0,47; 1,60] 0,6681	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	46/19 (41,3)	11,5 [1,4; NE]	49/15 (30,6)	11,6 [4,4; NE]	HR: 1,53 [0,76; 3,17] 0,2426	
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen						
<i>Lymphödem</i>	46/28 (60,9)	2,9 [1,3; 4,2]	49/27 (55,1)	1,5 [0,8; 2,9]	HR: 0,94 [0,53; 1,66] 0,8506	
<i>Urologische Symptome</i>	46/18 (39,1)	3,6 [1,6; NE]	49/18 (36,7)	6,0 [2,0; NE]	HR: 1,02 [0,51; 2,00] 0,9669	
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	46/18 (39,1)	5,9 [2,1; NE]	49/23 (46,9)	2,9 [1,4; 14,2]	HR: 0,66 [0,34; 1,28] 0,2357	
<i>Eingeschränkte Körperwahr- nehmung</i>	46/28 (60,9)	1,0 [0,8; 1,5]	49/28 (57,1)	0,8 [0,7; 2,1]	HR: 0,80 [0,45; 1,41] 0,4914	
<i>Sexuelle/vaginale Probleme</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/1 (2,0)	0,7 [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC	
<i>Rücken- und Beckenschmerzen</i>	46/17 (37,0)	9,8 [2,8; NE]	49/21 (42,9)	2,9 [2,0; 12,4]	HR: 0,70 [0,35; 1,36] 0,2935	

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<i>Kribbeln/Taubheitsgefühl</i>	46/28 (60,9)	1,4 [0,8; 2,9]	49/33 (67,3)	1,4 [0,8; 2,1]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2388	
<i>Muskulärer Schmerz</i>	46/23 (50,0)	2,1 [1,0; 4,1]	49/29 (59,2)	1,3 [0,8; 2,2]	HR: 0,67 [0,37; 1,19] 0,1937	
<i>Haarausfall</i>	46/33 (71,7)	0,7 [0,7; 0,8]	49/34 (69,4)	0,7 [0,7; 0,8]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,7665	
<i>Geschmacksveränderung</i>	46/24 (52,2)	2,0 [0,9; 2,9]	49/31 (63,3)	2,0 [1,3; 2,8]	HR: 0,82 [0,47; 1,42] 0,4886	
EQ-5D-5L VAS						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	3,5 [1,3;14,5]	49/18 (36,7)	6,0 [1,4; NE]	HR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,4363	
PGIS						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	1,4 [0,8;15,2]	49/24 (49,0)	1,5 [1,4; 5,1]	HR: 1,00 [0,53; 1,87] 0,9966	
PGIC						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/11 (22,4)	NE [NE; NE]	HR: 0,43 [0,14; 1,24] 0,1245	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen						
<i>Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand</i>	46/24 (52,2)	2,4 [0,8; 11,4]	49/28 (57,1)	2,0 [1,3; 3,4]	HR: 0,74 [0,42; 1,30] 0,3181	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Körperfunktion</i>	46/21 (45,7)	5,0 [2,1; NE]	49/30 (61,2)	1,5 [1,3; 4,2]	<b>HR: 0,46</b> <b>[0,25; 0,83]</b> <b>0,0110</b>	
<i>Rollenfunktion</i>	46/29 (63,0)	2,1 [1,4; 2,7]	49/29 (59,2)	1,5 [0,7; 2,2]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,6558	
<i>Emotionale Funktion</i>	46/18 (39,1)	8,7 [4,2; NE]	49/20 (40,8)	4,2 [2,0; NE]	HR: 0,71 [0,37; 1,37] 0,3236	

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens	
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
<i>Kognitive Funktion</i>	46/25 (54,3)	2,1 [0,9; 4,1]	49/28 (57,1)	2,1 [1,4; 3,5]	HR: 0,91 [0,52; 1,59] 0,7691		
<i>Soziale Funktion</i>	46/26 (56,5)	1,5 [1,0; 2,8]	49/22 (44,9)	2,7 [1,4; NE]	HR: 1,46 [0,80; 2,69] 0,2079		
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen							
<i>Sexuelles Interesse</i>	46/11 (23,9)	NE [NE; NE]	49/12 (24,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,93 [0,39; 2,19] 0,8528		
<i>Sexuelle Aktivität</i>	46/9 (19,6)	NE [NE; NE]	49/6 (12,2)	NE [NE; NE]	HR: 1,08 [0,36; 3,38] 0,8830		
<i>Sexuelles Vergnügen</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/0 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC		
<b>Sicherheit</b>							
UE	44/44 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	46/46 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,14 [0,75; 1,73] 0,5640		Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	44/24 (54,5)	7,2 [1,6; NE]	46/29 (63,0)	1,9 [0,7; NE]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2158		
SUE	44/16 (36,4)	NE [NE; NE]	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	HR: 0,94 [0,46; 1,94] 0,8747		
Therapieabbrüche aufgrund von UE	44/9 (20,5)	NE [NE; NE]	46/6 (13,0)	NE [NE; NE]	HR: 1,49 [0,54; 4,47] 0,4490		
UESI	44/27 (61,4)	2,0 [0,7; NE]	22 (47,8)	NE [NE; NE]	HR: 1,54 [0,88; 2,73] 0,1325		

Quelle: [10].

Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) je Endpunkt bewertet.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen [11, 12]. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz [13].

Für Patientinnen mit dMMR-Status zeigte sich bei Behandlung mit Durvalumab+CTx ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89]; p=0,0263). Das Sterberisiko wurde hierbei mehr als halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 15,2% der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und 36,7% der Patientinnen im CTx-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 23,7 Monate.

#### *Fazit Mortalität*

Die Ergebnisse zeigten für Patientinnen mit dMMR-Status eine statistisch signifikante, beträchtliche Reduktion des Sterberisikos. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

## **Morbidität**

### *Fortschreiten der Erkrankung*

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, mit dem eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergehen kann [14].

Für das PFS zeigte sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,82]; p=0,0100). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 57%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 51,0% der Patientinnen im CTx-Arm ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während dies im Durvalumab+CTx-Arm lediglich 32,6% der Patientinnen betraf. Für Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm wurde das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen dieses für Patientinnen im Vergleichsarm bereits nach 7,0 Monaten erreicht wurde.

Die klinisch relevanten Ergebnisse zum PFS werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT in den supportiven Analysen zur Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) sowie zu Folgetherapien (Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)) und zum Behandlungsabbruch (TDT). Für das PFS2 ergab sich eine klinisch relevante Risikoreduktion um 67%. Die mediane TFST bzw. TSST wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 8,8 Monate (TFST) bzw. 16,9 Monate (TSST). Die mediane TDT betrug unter Durvalumab+CTx 21,2 Monate im Vergleich zu 6,7 Monaten unter CTx. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

### *Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und können eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität bedeuten. Die Verzögerung der Verschlechterung tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern.

### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

### *EQ-5D-5L VAS*

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

### *PGIS und PGIC*

Für die beiden indikationsübergreifenden Erhebungsinstrumente zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*Fazit Morbidität (Fortschreiten der Erkrankung und patientenberichtete Morbidität)*

Hinsichtlich der Morbidität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen ist per se ein patientenrelevanter Endpunkt [15]. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein wesentliches Ziel der Therapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar [6, 16].

*EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen)*

Es zeigte sich in der Skala Körperfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,46 [0,25; 0,83]; p=0,0110) zwischen den Studienarmen. Hierbei wurde das Risiko für eine Verschlechterung unter der Therapie mit Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT um 54% verringert.

*EORTC QLQ-EN24 (Funktionskalen)*

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

*Fazit patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

***Sicherheit***

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, können zudem einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:in haben und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Bei der Ergebnisinterpretation der UE in der Studie DUO-E ist generell zu beachten, dass sich im Interventionsarm nach der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab eine Behandlung mit Durvalumab anschließt, im Vergleichsarm jedoch nur eine Behandlung mit Placebo. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr UE zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Durch die Behandlung mit Durvalumab+CTx ergaben sich im Vergleich zu CTx für Patientinnen mit dMMR-Status in keiner der untersuchten UE Gesamtraten statistisch signifikante Unterschiede.

Unter Durvalumab+CTx zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für schwere bzw. schwerwiegende UE in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (jeweils HR [95%-KI]: NC [NC; NC];  $p=0,0401$ ). Während diese UE im Durvalumab+CTx-Arm bei keiner der Patientinnen eintraten, war dies bei 8,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall.

Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile bei schweren UE in dem Preferred Term (PT) Anämie. Während ein solches Ereignis im Durvalumab+CTx-Arm bei 6,8% der Patientinnen eintrat, war dies bei 21,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall (HR [95%-KI]: 0,29 [0,07; 0,96];  $p=0,0489$ ).

### *Fazit Sicherheit*

In der Studie DUO-E zeigte die Kombination von Durvalumab+CTx allgemein eine gute Verträglichkeit. Die zusätzliche Gabe von Durvalumab zur Chemotherapie zeigte keine zusätzlichen Sicherheitssignale im Vergleich zu Chemotherapie allein.

In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx gegenüber der zVT für den Endpunkt Sicherheit für Patientinnen mit dMMR-Status **nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Mit der Studie DUO-E liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussage-sicherheit aufweisen. Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status stellt Durvalumab+CTx eine zielgerichtete, hoch-wirksame Therapieoption dar, welche ein mit der zVT vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist und die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten im AWG erweitert.

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Durvalumab+CTx statistisch signifikante sowie klinisch- und patientenrelevante Vorteile bietet. Das Sterberisiko der Patientinnen konnte um 62% und das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben um 57% reduziert werden. Die statistisch signifikanten sowie klinisch- und patientenrelevanten Vorteile wurden durch die supportiven Wirksamkeitsendpunkte PFS2, Folgetherapien (TFST und TSST) und Be-handlungsabbruch (TDT) bestätigt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Erhalt ein wesentliches Therapieziel für Patient:innen darstellt, konnte unter Durvalumab+CTx aufrechterhalten werden. In Bezug auf die Skala Körperfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass das Therapieregime Durvalumab+CTx mit Placebo+CTx verglichen wird. Vor diesem Hintergrund ist der positive Effekt der Therapie auf das Gesamt-überleben und die übrigen Wirksamkeitsendpunkte bei einem mit Placebo+CTx vergleichbaren Sicherheitsprofil, bemerkenswert.

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) der Patientinnen mit dMMR-Status eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Für die Teilpopulation 2 der Patientinnen mit dMMR-Status liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die für eine systemische Therapie infrage kommen im Vergleich zur zVT.

Im vorliegenden Dossier erbringt die AstraZeneca GmbH den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Durvalumab gegenüber Carboplatin+Paclitaxel als zVT für Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation).

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Durvalumab gegenüber der zVT (Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab) liegt für Patientinnen der Teilpopulation 2 keine Evidenz vor.

Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage aktueller, klinischer Evidenz zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS, PGIC), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und Sicherheit (UE).

Zur Beantwortung der Fragestellung in Bezug auf Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation), wurden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie DUO-E, im Speziellen des relevanten Studienarms B (Durvalumab+CTx) der Studienpopulation, herangezogen. Die Bestimmung eines Zusatznutzens erfolgte im Vergleich zu CTx (entsprechend Studienarm A). Zudem erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Zulassung von Durvalumab auf Patientinnen mit dMMR-Status.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	<p>Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status, die für eine systemische Therapie infrage kommen</p> <p><u>Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation):</u> Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen. Hierbei erfolgt die Identifikation dieser Patientinnen anhand des folgenden Kriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindestdauer von sechs Monaten seit der adjuvanten Chemotherapie</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 2:</u> Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt. Hierbei erfolgt die Identifikation der Patientinnen anhand des folgenden Kriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weniger als sechs Monate seit der adjuvanten Chemotherapie</li> </ul>	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab (gemäß EPAR-Produktinformation)	<p>Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffen als einer platinbasierten Chemotherapie</p> <p>Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der EPAR-Produktinformation</p>
Vergleichstherapie	<p><u>Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation):</u> Carboplatin +Paclitaxel ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab</p> <p><u>Teilpopulation 2:</u> Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab</p>	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp <sup>a</sup>	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Reviews Nachrichtenartikel Meeting-Abstracts oder Poster Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

Quelle: [17].

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregister-suche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf dem neu zugelassenen AWG von Durvalumab. Die Intervention wurde entsprechend der Zulassung gewählt [17]. Die jeweilige Vergleichstherapie wurde entsprechend der in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargelegten Argumentation gewählt.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung wurde die systematische bibliografische Literaturrecherche am 02.07.2024 in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters [18]. In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde am 01.07.2024 in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Die Suchen in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP sind gemäß VerfO in Anhang 4-B dokumentiert. Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach der, über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten, relevanten Studie DUO-E erfolgte mittels folgender Synonyme: „DUO-E“, „GOG-3041“, „ENGOT-EN10“, „NCT04269200“, „2019-004112-60“ sowie „D9311C00001“ (Suchzeitpunkt: 02.07.2024). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz hin überprüft.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand von Titel und Abstract von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin geprüft. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Identifizierte Mehrfachnennungen wurden jeweils auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge, wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und AMIce sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Als relevant identifizierte Publikationen wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5).

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie DUO-E. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts, der Registerberichte und der Publikation miteinander verglichen [19-22]. Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials, richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG [23, 24]. Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt."

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan und dem Studienbericht der Studie DUO-E entnommen [19-21]. Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Daten der Studie DUO-E. Für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Daten des präspezifizierten Datenschnitts vom 12.04.2023 herangezogen. Der als Safety-Update durch die FDA geforderte Datenschnitt vom 18.10.2023 wird für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem europäischen Zulassungsprozess, in dessen Rahmen die Daten des Datenschnitts vom 12.04.2023 für alle berichteten Endpunkte sowie die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zusätzlich für die Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurden. Aus dem Datenschnitt vom 18.10.2023 vorliegende Daten zur Mortalität, sowie aus dem Datenschnitt vom 12.04.2023 vorliegende Daten zur Sicherheit finden sich ergänzend in Anhang 4-G.

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika für Demographie, Krankheitscharakteristika und Vorbehandlung, die in der Studie DUO-E erhoben wurden, werden in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika (Demografie) der Studie DUO-E

Parameter	Kategorie/Statistische Maße
<b>Demografische Angaben</b>	
Alter (in Jahren)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
Altersgruppe (n (%))	<65 Jahre ≥65 Jahre
Abstammung (n (%))	Weiß Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Andere Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner Nicht berichtet
Ethnische Herkunft (n (%))	Nicht hispanisch oder Latino Hispanisch oder Latino Fehlend
Region (n (%))	Asien Rest der Welt
Gewicht (in kg)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
Gewichtsguppe (n (%))	<70 kg 70-90 kg >90 kg
Körpergröße (in cm)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
BMI-Gruppe (n (%))	Untergewicht (<18,5) Normalgewicht (18,5-<25) Übergewicht (25-30) Adipös (>30) Fehlend
Quelle: [21]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika (Krankheitscharakteristika) der Studie DUO-E

Parameter	Kategorie/Statistische Maße
<b>Krankheitscharakteristika</b>	
ECOG-PS (n (%))	0 1 2
Histologischer Typ (n (%))	Endometrioid Serös Karzinosarkom Gemischt, epithelial Übergangszellkarzinom Andere Klarzellig Undifferenziert Muzinös
Grading	Gut differenziert (G1) Moderat differenziert (G2) Schlecht differenziert (G3) Nicht bestimmbar (GX) Fehlend
FIGO-Stadium	I-IV Fehlend
Klassifikation des Primärtumors (n (%))	T0-T4 Fehlend
Regionale Lymphknoten (n (%))	NX N0 N1 N2 Fehlend
Fernmetastasen	M0 M1 Fehlend
Krankheitsstatus (n (%))	Neu diagnostiziert Rezidivierend
Tumorrezidiv (n (%))	Ja Nein
Klassifizierung der Erkrankung zu Baseline (n (%))	Metastasiert Lokal fortgeschritten Fehlend
MMR-Status (n (%))	Profizient Defizient Unbekannt

<b>Parameter</b>	<b>Kategorie/Statistische Maße</b>
PD-L1-Status (n (%))	Positiv Negativ Unbekannt
HRR-Mutationsstatus (n (%))	HRRm Nicht-HRRm Unbekannt
CA-125-Status (n (%))	≤ULN >ULN Fehlend
Expression von humanem epidermalem Wachstumsfaktor 2 (n (%))	Positiv Negativ Unbekannt
Östrogenrezeptorstatus	Positiv Negativ Unbekannt
Progesteronrezeptorstatus	Positiv Negativ Unbekannt
Zeit seit initialer Diagnose bis Randomisierung – neu diagnostizierte Patientinnen (in Wochen)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
Zeit seit initialer Diagnose bis Randomisierung – rezidivierende Patientinnen (in Wochen)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
Zeit seit letzter Progression bis Randomisierung – rezidivierende Patientinnen (in Wochen)	n, Mittelwert (SD), Median (Min; Max)
Quelle: [21]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika (Vorbehandlung) der Studie DUO-E

Parameter	Kategorie/Statistische Maße
<b>Vorbehandlung</b>	
Vorherige Debulking-Operation (n (%))	Ja Nein Unbekannt
Vorherige Chemotherapie (n (%))	Ja Nein
Häufige vorherige Krebstherapien (n (%))	Carboplatin Paclitaxel Cisplatin Doxorubicin Docetaxel Immuntherapie Radiotherapie
Quelle: [21, 25]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie DUO-E benannt und ihre Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität dargestellt:

##### Mortalität

- Gesamtüberleben

##### Morbidität

- Fortschreiten der Erkrankung (PFS)
- Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung
  - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome
  - EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome
  - EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand
  - PGIS – Gesundheitszustand
  - PGIC – Gesundheitszustand

##### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung
  - EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
  - EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen

##### Sicherheit

- UE
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von speziellem Interesse (UESI):
  - Gesamtrate
  - Schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende
- UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) dargestellt nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde dabei die konservativste Schwelle gewählt.
- UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) dargestellt nach Kategorie

Zudem werden die folgenden Endpunkte zur Morbidität supportiv dargestellt: Patient Global Impression of Treatment Tolerability (PGI-TT), PFS2, TFST, TSST und TDT. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### **4.2.5.2.2.1 Mortalität**

##### **Gesamtüberleben**

###### ***Operationalisierung und Validität***

In der Studie DUO-E wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert, unabhängig davon, ob die Patientin zum Zeitpunkt des Todes die ihr in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hatte oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt [19, 20]. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beschrieben.

Der Tod einer Patient:in ist objektiv mess- und definierbar. Die Validität des Endpunktes ist daher gegeben.

###### ***Patientenrelevanz***

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patient:innen [15, 23]. Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [13].

#### **4.2.5.2.2.2 Morbidität**

##### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

###### ***Operationalisierung und Validität***

Der Endpunkt PFS umfasste das PFS nach Einschätzung der Prüffärzt:innen. Das PFS wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Studienmedikation abbrach oder eine andere Krebstherapie vor der Krankheitsprogression erhielt [20]. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüffärzt:innen vor Ort und wurde anhand der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 beurteilt [26]. Die RECIST 1.1 Kriterien wurden geringfügig modifiziert, indem die klinische Untersuchung und der Ultraschall zur Bestimmung von Zielläsionen (TL) und Nicht-Zielläsionen (NTL) oder neuen Läsionen ausgeschlossen und die Identifikation neuer Läsionen mittels <sup>18</sup>F-Fluoro-Deoxyglukose Positronen Emissionstomografie (<sup>18</sup>FDG-PET)-Scan ergänzt wurden.

Der Endpunkt PFS wurde objektiv über bildgebende Verfahren gemäß den Kriterien nach RECIST standardisiert erhoben, ist somit gut quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [27, 28]. Das progressionsfreie Überleben wird daher in onkologischen Studien häufig als primärer Endpunkt verwendet, wie auch in der zulassungsbegründenden Studie DUO-E [21, 29]. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 beschrieben.

### ***Patientenrelevanz***

Patient:innen mit primär fortgeschrittenem bzw. rezidivierendem Endometriumkarzinom haben ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in Form von lokaler Progression oder Ausbildung von weiteren (Fern-)Metastasen [30-32]. Das Fortschreiten der Grunderkrankung ist für die Patient:innen immer ein einschneidendes Ereignis, denn es kann sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch weitere Einschränkungen der Lebensqualität bedeuten. Neben Symptomen, die typisch für eine nicht heilbare Krebserkrankung sind (z. B. Tumorschmerz, Fatigue, schlafbezogene Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Angst und Depression, sowie eine Myelosuppression, möglicherweise gepaart mit Anämie und/oder Panzytopenie), werden die Patient:innen durch krankheitsspezifische Symptome in ihrem Alltag stark eingeschränkt [14]. Das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Fortschreitens der Erkrankung ermöglicht Patient:innen den Erhalt ihrer Selbstständigkeit und Mobilität. Darüber hinaus verlängert es den Zeitraum bis zu weiteren Folgetherapien und damit verbundenen Nebenwirkungen, die für Patient:innen direkt spürbar sind. Auch von der Scientific Advisory Group for Oncology (SAG) der EMA wird eine Verlängerung des PFS wird aus den genannten Gründen als unmittelbar patientenrelevant angesehen [33].

### **Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität**

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand der Patient:innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der Studie DUO-E wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Die Messung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L und die Fragebögen PGIC und PGIS.

### **EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelsymptome)**

#### ***Operationalisierung und Validität***

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen [34, 35]. Es handelt sich um einen generischen Fragebogen bestehend aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Patient:innen mit Krebs zu untersuchen. Er wurde unter anderem für das Endometriumkarzinom validiert und vielfach zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität eingesetzt [36, 37]. In der Studie DUO-E wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet, wobei ein höherer Wert der Symptomskalen oder Einzelsymptomen einen schlechteren Gesundheitszustand indiziert [38]. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

Der EORTC QLQ-EN24 ist ein speziell für das Endometriumkarzinom entwickeltes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30, welches in der Erkrankung validiert und bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als valide und patientenrelevant eingestuft wurde [39-41]. Mit diesem im Jahr 2011 entwickelten Instrument sollen die erkrankungsspezifischen Symptome und Funktionen erfasst werden. Für die Nutzenbewertung werden die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-EN24 der Morbidität zugeordnet. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

## EQ-5D-5L VAS

### *Operationalisierung und Validität*

Der im Jahr 2009 von der Forschungsgruppe EuroQoL eingeführte EQ-5D-5L Fragebogen ist ein valides, standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung [42]. Der Fragebogen EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten, der VAS und einem deskriptiven Teil.

Anhand der VAS beurteilt die Patient:in selbst ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand). Die EQ-5D-5L VAS ist in über 150 Sprachen verfügbar und auch für die deutsche Bevölkerung validiert [43, 44]. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

## PGIS und PGIC

### *Operationalisierung und Validität*

Der PGIS und PGIC sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, welche zur Gesamtbewertung des Behandlungserfolgs und der Schwere der Krankheitslast eingesetzt werden und so einen validen Rückschluss auf den Gesundheitszustand der betroffenen Patient:in zulassen [19, 45]. Die Beurteilung der Gesamtschwere der Krankheitssymptome der letzten Wochen erfolgt beim PGIS anhand einer Skala mit sechs Kategorien von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“. Die Einschätzung der Gesamtveränderung des Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn erfolgte durch den PGIC anhand einer sieben-Punkte-Likert-Skala von „stark verbessert“ bis „viel schlechter“. Weitere Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

### *Patientenrelevanz patientenberichteter Morbidität*

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung leiden Patientinnen mit Endometriumkarzinom unter chronischen Unterleibschmerzen, Obstipation, uterinen Blutungen mit Blutungsanämie, vaginalem Ausfluss, Miktionsproblemen bis hin zu Harnstau [6, 46-48].

Die Reduktion der tumorassoziierten Symptomatik stellt ein entscheidendes Therapieziel onkologischer Erkrankungen dar [6, 16]. Die Anwendung der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24-Symptomskalen erlaubt die direkte Erhebung der Krankheitssymptomatik aus Sicht der Patient:innen. Die VAS des EQ-5D-5L gibt den allgemeinen, direkt von der Patient:in wahrgenommenen, patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Der PGIS und PGIC sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, die eine Bewertung des Behandlungserfolgs und der Schwere der Krankheitslast erlauben.

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch Verringerung der Symptomatik ist dabei gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität zu betrachten [15]. Zudem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik gemessen anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen, sowie anhand der EQ-5D-5L VAS, des PGIS und PGIC bereits in vorherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Endometriumkarzinom durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft [40, 41, 49-52].

#### **4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen kann in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der Studie DUO-E wurde dies anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst.

##### **EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)**

###### ***Operationalisierung und Validität***

Die Operationalisierung und Validität des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-EN24 wurde bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2.2 beschrieben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 einzusehen.

###### ***Patientenrelevanz***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen mit Endometriumkarzinom ist aufgrund der krankheitsbedingten Symptomatik und behandlungsbedingten Toxizität der vorangegangenen Therapien oft stark eingeschränkt. So wird beispielsweise die Ausübung von alltäglichen Aktivitäten häufig aufgrund von chronischen Unterleibschmerzen, Harn- und Stuhlinkontinenz, Haarverlust oder chronischer Müdigkeit erschwert [6, 16]. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt entsprechend ein wesentliches Ziel der Therapie dar [6, 16]. Anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dessen indikations-spezifischen Erweiterungsmoduls EORTC QLQ-EN24 ist die Erfassung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität mitsamt der physischen sowie psychischen Belastungen möglich. Aus der durch die Patient:in selbst getroffenen Einschätzung über den Grad der direkt spürbaren Symptome, ergibt sich die Patientenrelevanz dieses Endpunkts. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [15]. Zudem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen bereits in vorherigen Nutzenbewertungen durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft [40, 41].

#### 4.2.5.2.2.4 Sicherheit

##### Unerwünschte Ereignisse (UE)

###### *Operationalisierung und Validität*

Ein UE ist das Auftreten eines unerwünschten medizinischen Ereignisses bei einer Patient:in, der ein Arzneimittel verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.

Die Erhebung der SUE wurde im Rahmen der Studie DUO-E im Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung über die gesamte Dauer der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungsphase (90 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/Placebo für Durvalumab bzw. 30 Tage nach der letzten Dosis Olaparib/Placebo für Olaparib) durchgeführt. Alle anderen UE wurden im Zeitraum ab Tag eins des Zyklus eins bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie nach Beenden der Studienbehandlung oder bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase, je nach dem, was zuerst eintrat, erhoben. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse sowie Verschlechterungen von Laborparametern, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE/SUE erfasst werden [21].

Die Relevanz von UE wird durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) unterstrichen [53, 54]. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE in der Studie DUO-E erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) (Version 25.1) und dem allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad (Version 5.0).

In der vorliegenden Studie DUO-E wurden alle UE nach den obigen international anerkannten Standards kontinuierlich und detailliert im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und kodiert. Die Validität von UE ist gegeben.

### ***Patientenrelevanz***

Das Auftreten von UE kann neben der Beeinträchtigung der Patient:innen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen führen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patient:innen und damit einhergehender reduzierter Therapieadhärenz oder gar dem Abbruch der Therapie führen können. In Einzelfällen können UE darüber hinaus lebensbedrohlich oder tödlich sein. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:in und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet [15, 23, 24].

#### **4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden**

##### **Zielpopulation von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab**

Die Zulassungspopulation umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die für eine systemische Therapie infrage kommen [17]. Entsprechend erfolgte für das vorliegende Dossier ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie DUO-E auf Patientinnen mit dMMR-Status.

##### **Analysepopulationen**

###### ***Full Analysis Set (FAS)***

Das FAS umfasst alle Patientinnen mit dMMR-Status, die in die Studie randomisiert wurden, und wird entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert (Intention to Treat, ITT-Prinzip), unabhängig davon, welche Intervention tatsächlich verabreicht wurde. Dieses Set wird für die Berichterstattung über Wirksamkeitsdaten, Daten patientenberichteter Endpunkte und für die Zusammenfassung demografischer und grundlegender Patientenmerkmale verwendet. Alle wichtigen Abweichungen von der randomisierten Behandlung werden aufgeführt und bei der Interpretation der Wirksamkeitsdaten berücksichtigt [19].

###### ***Safety Analysis Set (SAS)***

Das SAS umfasst alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status, die eine beliebige Menge von Durvalumab oder Placebo erhalten haben. Die Sicherheitsdaten werden anhand der randomisierten Behandlung zusammengefasst. Wenn eine Patientin mindestens eine Dosis Durvalumab/Placebo erhielt, wurde sie für die Sicherheitsdaten entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig davon, welche Intervention tatsächlich verabreicht wurde. Alle Patientinnen der Studie DUO-E erhielten die korrekte, durch Randomisierung zugewiesene Studienbehandlung [19].

## Darstellung der Analysen

### *Ereigniszeitanalysen*

Für die Analysen der Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Wirksamkeit und der patientenberichteten Endpunkte wurde ein für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierter Log-Rank-Test zur Ableitung des p-Wertes verwendet. Der Behandlungsunterschied in Form eines HR mitsamt 95%-KI wurde durch ein nach denselben Stratifikationsfaktoren adjustiertes Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt und die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. Die Analysen der Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Sicherheit erfolgten unstratifiziert unter Berücksichtigung der Behandlung.

### *Subgruppenanalysen*

Für die Subgruppenanalysen wurde jeweils ein Cox-Proportional-Hazards-Modell für alle Ereigniszeitanalysen verwendet. Die Ergebnisse der Analysen wurden in Form eines HR zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem zweiseitigen p-Wert dargestellt. Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Für das Cox-Proportional-Hazards-Modell wurden Behandlung, Subgruppenmerkmal und die Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariable verwendet, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet.

Wenn zu wenige Patientinnen mit einem Ereignis für eine aussagekräftige Analyse zur Verfügung standen (nicht mindestens zehn Patientinnen auf jeder Subgruppenebene und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme zusammen), oder wenn sogar keine Ereignisse in einem Arm für die Gesamtpopulation vorlagen, wurde nur die deskriptive Statistik, d. h. die Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis dargestellt und alle anderen Statistiken wurden als nicht berechenbar (NC) ausgewiesen. Wenn in mindestens zwei Subgruppen die oben genannten Kriterien zutrafen (mindestens zehn Patientinnen auf jeder Subgruppenebene und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme zusammen), wurde für dieses Subgruppenmerkmal ein p-Wert für die Interaktion ausgewiesen. Wenn die Modelle aus anderen Gründen nicht konvergierten, wurde ebenfalls nur die deskriptive Statistik der Anzahl der Patienten mit einem Ereignis berechnet, und alle anderen Statistiken mit no convergence (NC) angegeben.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da zur Bewertung eines Zusatznutzens nur die randomisierte, kontrollierte Studie DUO-E herangezogen wird, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

---

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppenmerkmalen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend hohen Patienten- und Fallzahlen durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen innerhalb eines Subgruppenmerkmals aufgetreten sein [24]. Für den Fall, dass diese Regel nicht erfüllt war oder kein Ergebnis berechnet werden konnte, ist in den entsprechenden Tabellen im Dossier nicht berechenbar bzw. keine Konvergenz (NC) angegeben. Subgruppenanalysen zu den Detaildarstellungen der UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis in der Hauptanalyse statistisch signifikant ist. Subgruppenanalysen zu den UE Gesamtraten und zu den a priori definierten UESI werden immer dargestellt, wenn die oben genannten Regeln erfüllt sind.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert <0,05) wurden die einzelnen Ausprägungen eines Subgruppenmerkmals auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2. präsentiert. Diese Ergebnisse wurden in Anhang 4-G dargestellt. Zu Ereigniszeitanalysen werden zusätzlich die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p-Wert <0,05) in Anhang 4-G dargestellt.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das Methodenpapier 7.0 des IQWiG [24]). Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-6 gelisteten Subgruppenmerkmale für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wird keine Subgruppenanalyse für das PFS2, die TFST, die TSST und die TDT sowie den PGI-TT Fragebogen durchgeführt, da diese lediglich supportiv dargestellt werden. Generell werden keine Subgruppenanalysen zu den Ergebnissen der lediglich supportiv dargestellten Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen vorgelegt, da der Zusatznutzen nur auf Grundlage der Responderanalysen abgeleitet wird.

Tabelle 4-6: Subgruppen der Studie DUO-E

<b>Subgruppe</b>	<b>Kategoriale Operationalisierung</b>
Alter bei Randomisierung	<65 Jahre vs. ≥65 Jahre
Abstammung	Weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere
Region <sup>a</sup>	Asien vs. Rest der Welt
Krankheitsstatus <sup>a</sup>	Neu diagnostiziert vs. rezidivierend
HRR-Mutationsstatus	HRRm vs. Nicht-HRRm vs. unbekannt
PD-L1-Expression	Positiv vs. negativ vs. unbekannt
Histologie	Endometrioid vs. serös vs. andere
Histologischer Grad	Hoher (G3) vs. niedriger Grad (G1+G2)
ECOG-PS	0 vs. 1
FIGO-Stadium (bei initialer Diagnose für neu diagnostizierte Patientinnen)	III vs. IV
Quelle: [19, 20]. a: Bei diesen Subgruppen handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren. Für die Zuordnung der Patientinnen wurden die Daten aus dem IVRS verwendet. Alle weiteren Zuordnungen basieren auf den im eCRF erfassten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die in Tabelle 4-6 gelisteten Subgruppenmerkmale waren für die Studie DUO-E a priori für die Auswertung des primären Endpunktes PFS definiert. Für alle weiteren Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen analog post hoc für die Nutzenbewertung berechnet.

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet, falls die Trennpunkte für die Nutzenbewertung sinnvoll waren.

Durch die a priori definierten Subgruppenmerkmale werden, soweit sinnvoll, die gemäß Verfo geforderten, relevanten Subgruppenmerkmale (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Zentrums- und Ländereffekte) im vorliegenden Dossier dargestellt. Da ausschließlich weibliche Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden, ist eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht möglich. Eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter der Patientinnen wird durch das Subgruppenmerkmal „Alter bei Randomisierung“ und die Subgruppen „<65 Jahre“ und „≥65 Jahre“ adressiert. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit teilweise wenigen Studienteilnehmern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern nicht immer sinnvoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher stellvertretend die für die Studie DUO-E präspezifizierte Subgruppenanalyse nach „Region“ dargestellt, um mögliche geografische Effekte zu bewerten. Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppenmerkmale „Leistungs- und Allgemeinzustand“ (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, ECOG-PS), „Krankheitsstatus“ sowie „FIGO-Stadium“ adressiert.

Aufgrund des Zuschnitts der Studienpopulation auf Patientinnen mit dMMR-Status entfällt für das Dossier die Darstellung der präspezifizierten Analyse der Subgruppe MMR-Status (profizient vs. defizient).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da zur Bewertung eines Zusatznutzens nur die randomisierte, kontrollierte Studie DUO-E herangezogen wird, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DUO-E	Ja	Ja	Laufend	05/2020 bis heute 1. Datenschnitt (Interimanalyse) 12.04.2023 FDA-geforderter Datenschnitt (120-Tage Safety Update) 18.10.2023	<u>CTx:</u> Placebo+CTx, gefolgt von Placebo <u>Durvalumab+CTx:</u> Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+Placebo <u>Durvalumab+CTx+Olaparib:</u> Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+Olaparib
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02.07.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

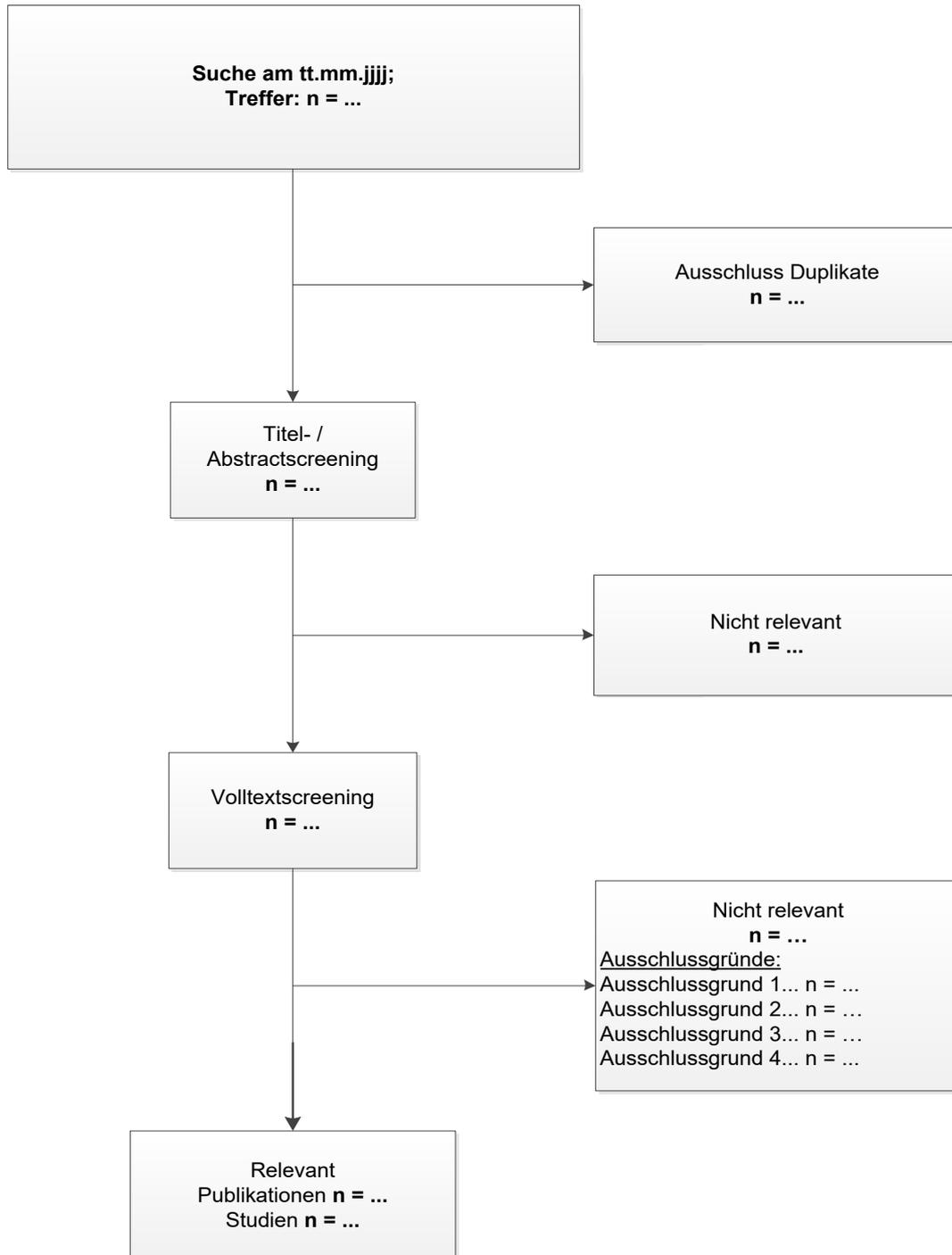


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

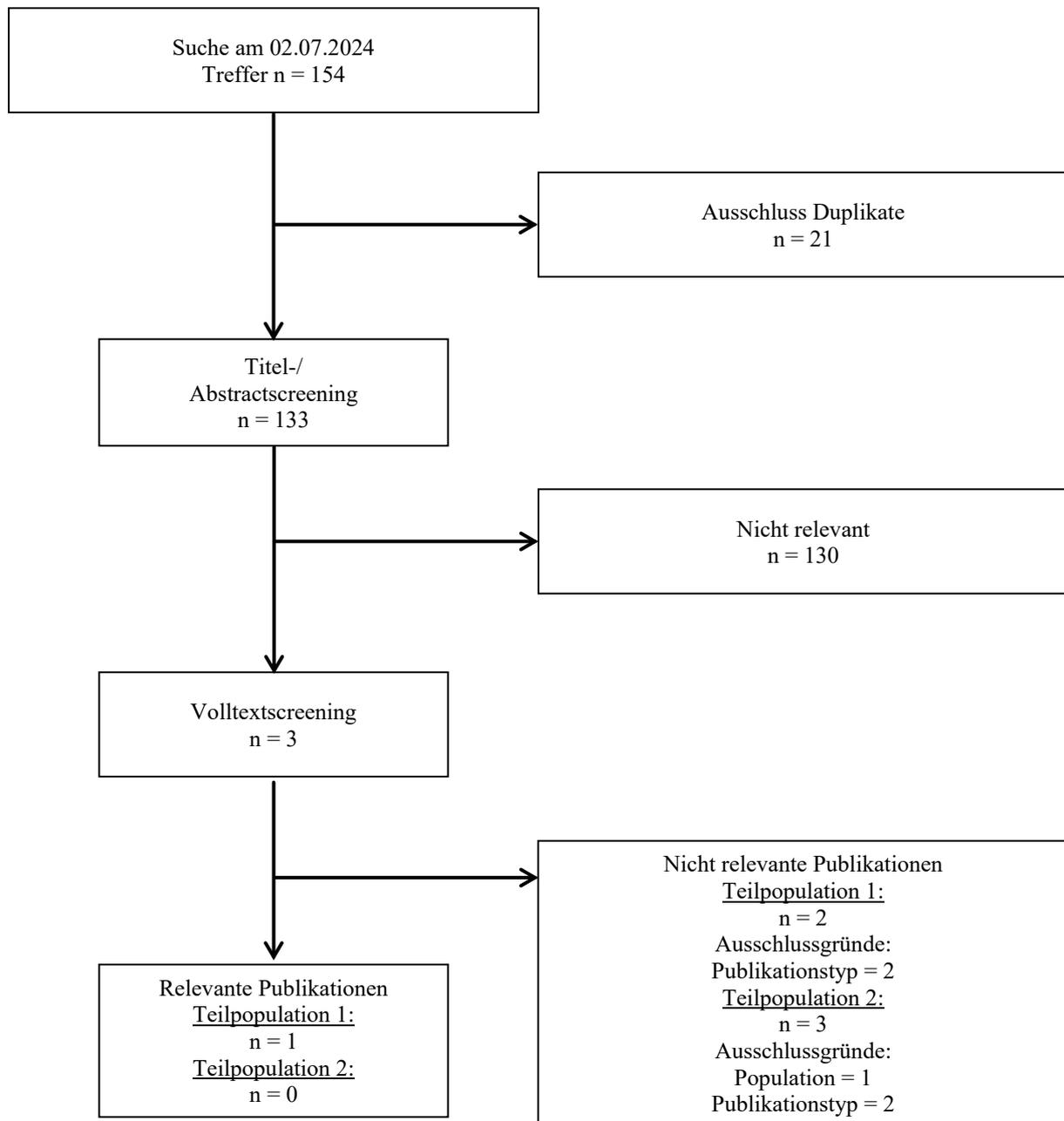


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion, unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2), auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt drei Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Eine der Publikationen wurde als relevant für die Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikation von Westin et al. (2024) [22]. Für die Teilpopulation 2 wurden hingegen keine Studien und/oder relevanten Publikationen identifiziert.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DUO-E <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov: NCT04269200 [55] EU-CTR: 2019-004112-60 [56] WHO-ICTRP: NCT04269200 [57] EUCTR2019-004112-60-LT [58] EUCTR2019-004112-60-HU [59] EUCTR2019-004112-60-DE [60]	Ja	Ja	Laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch anhand des Kriteriums Population ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.07.2024

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02.07.2024

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
DUO-E <sup>e</sup>	Ja	Ja	Nein	Ja [21]	Ja [55-60]	Ja [22]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch anhand des Kriteriums Population ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Studie DUO-E wurde als einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert. In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder deren adjuvante Chemotherapie mindestens zwölf Monate zurückliegt eingeschlossen (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1). Entsprechend liegt keine Evidenz für Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), vor.

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DUO-E	RCT, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, Phase-III-Studie	Erwachsene, mit primär fortge- schrittenem oder rezidivierendem Endometrium- karzinom	<u>Arm A:</u> Placebo+CTx, gefolgt von Placebo+Placebo (n=241) <u>Arm B:</u> Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+Placebo (n=238) <u>Arm C:</u> Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+Olaparib (n=239)	<u>Screening Periode:</u> 28 Tage <u>Durvalumab+CTx bzw. CTx:</u> min. vier Zyklen und max. sechs Zyklen <u>Durvalumab+Placebo bzw. Durvalumab+Ola- parib:</u> Ab Zyklus fünf bis sieben bis zur Progression der Erkrankung oder dem Eintritt anderer Abbruchkriterien.	202 Studienzentren in 22 Ländern in Asien, Europa, Nord- und Südamerika sowie Australien 05/2020 bis heute	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (gemäß Prüfärzt:innen)</li> </ul> <u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• EORTC QLQ- C30</li> <li>• EORTC QLQ- EN24</li> <li>• UE</li> </ul> <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGIS</li> <li>• PGIC</li> <li>• EQ-5D-5L VAS</li> </ul>
<p>Die Ableitung eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab erfolgt auf Basis des Vergleichs der Studienarme A und B.</p> <p>Zusätzlich zu den genannten Endpunkten werden die Analysen des PGI-TT Fragebogens sowie des PFS2, der TFST, der TSST und der TDT unterstützend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CTx	Durvalumab+CTx	Durvalumab+CTx+Olaparib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
DUO-E	<p><b>Mindestens vier bis maximal sechs Zyklen</b>  <u>Placebo+CTx</u>                      Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.120 mg Durvalumab in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion, jeweils alle drei Wochen am Tag der Chemotherapie</p> <p><b>Ab Zyklus fünf bis sieben</b>  <u>Placebo</u>                      Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.500 mg Durvalumab als Infusion im Abstand von vier Wochen</p> <p><u>Placebo</u>                      Zwei Placebo Tabletten für Olaparib, jeweils zweimal täglich</p>	<p><b>Mindestens vier bis maximal sechs Zyklen</b>  <u>Durvalumab+CTx</u>                      Durvalumab in einer Dosis von 1.120 mg in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion (Endkonzentration 1-15 mg/ml), jeweils alle drei Wochen am Tag der Chemotherapie</p> <p><b>Ab Zyklus fünf bis sieben</b>  <u>Durvalumab</u>                      Durvalumab in einer Dosis von 1.500 mg als Infusion im Abstand von vier Wochen</p> <p><u>Placebo</u>                      Zwei Placebo Tabletten für Olaparib, jeweils zweimal täglich</p>	<p><b>Mindestens vier bis maximal sechs Zyklen</b>  <u>Durvalumab+CTx</u>                      Durvalumab in einer Dosis von 1.120 mg in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion (Endkonzentration 1-15 mg/ml), jeweils alle drei Wochen am Tag der Chemotherapie</p> <p><b>Ab Zyklus fünf bis sieben</b>  <u>Durvalumab</u>                      Durvalumab in einer Dosis von 1.500 mg als Infusion im Abstand von vier Wochen</p> <p><u>Olaparib</u>                      300 mg Olaparib (entsprechend zwei Filmtabletten zu jeweils 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Gesamtdosis von 600 mg Olaparib</p>	<p><b>CTx</b>                      Als Chemotherapeutika wurden Paclitaxel und Carboplatin in folgender Dosierung eingesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> Q3W</li> <li>• Carboplatin: AUC 6 Q3W (Für Patientinnen, die zuvor eine Strahlentherapie des Beckens erhielten, konnte eine Dosisreduktion auf AUC 5 erwogen werden.)</li> </ul> <p>Die platinbasierte Chemotherapie sollte für max. sechs Zyklen angewendet werden. Im Fall einer Toxizität sollten min. vier Zyklen verabreicht werden. Bei einem vorzeitigen Abbruch der Therapie (vor Abschluss von vier Zyklen) sollten alle Studienbehandlungen abgebrochen werden und die Patientin konnte nicht an der Therapie ab Zyklus fünf bis sieben teilnehmen.</p> <p><b>Begleitmedikation</b>                      Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patientin als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen der Prüfärzt:innen verabreicht werden. Ausgenommen hiervon waren:</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	CTx	Durvalumab+CTx	Durvalumab+CTx+Olaparib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anderweitige Krebstherapien                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemotherapien, Immuntherapien, biologische Therapien, Hormontherapien sowie andere, nicht in der Studie untersuchte Therapien</li> <li>○ Strahlentherapie (ausgenommen Palliativmedizin)</li> <li>○ Biologische Therapien</li> <li>○ Monoklonale Antikörper (mAbs) gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1, außerdem, die in der Studie untersucht werden</li> <li>○ Andere neue Wirkstoffe</li> </ul> </li> <li>• Virale und bakterielle Lebendimpfstoffe</li> <li>• Immunsuppressive Medikamente einschließlich, aber nicht beschränkt auf, systemische Kortikosteroide in Dosen &gt; 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und Tumor-Nekrose Faktor-<math>\alpha</math>-Blocker</li> <li>• Tyrosinkinaseinhibitoren des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR-TKIs)</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	CTx	Durvalumab+CTx	Durvalumab+CTx+Olaparib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die eine immunmodulatorische Wirkung haben können</li> </ul>
<p>Die Ableitung eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab erfolgt auf Basis des Vergleichs des Durvalumab+CTx-Arms mit dem CTx-Arm.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS)

Parameter	Durvalumab+CTx (N=46)	CTx (N=49)
<b>Demografische Angaben</b>		
<b>Alter (in Jahren)</b>		
n	46	49
Mittelwert (SD)	62,7 (9,04)	62,4 (10,93)
Median (Min; Max)	63,0 (45; 84)	63,0 (34; 85)
<b>Altersgruppe (n (%))</b>		
<65 Jahre	25 (54,3)	25 (51,0)
≥65 Jahre	21 (45,7)	24 (49,0)
<b>Abstammung (n (%))</b>		
Weiß	29 (63,0)	30 (61,2)
Asiatisch	14 (30,4)	15 (30,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (4,1)
Andere	1 (2,2)	0 (0,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (2,2)	0 (0,0)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	1 (2,2)	2 (4,1)
<b>Ethnische Herkunft (n (%))</b>		
Nicht hispanisch oder Latino	41 (89,1)	45 (91,8)
Hispanisch oder Latino	4 (8,7)	3 (6,1)
Fehlend	1 (2,2)	1 (2,0)
<b>Region (n (%))</b>		
Asien	14 (30,4)	14 (28,6)
Rest der Welt	32 (69,6)	35 (71,4)
<b>Gewicht (in kg)</b>		
n	46	49
Mittelwert (SD)	77,3 (24,30)	76,2 (18,34)
Median (Min; Max)	75,8 (41; 144)	74,0 (45; 150)
<b>Gewichtsguppe (n (%))</b>		
<70 kg	19 (41,3)	18 (36,7)
70-90 kg	16 (34,8)	22 (44,9)
>90 kg	11 (23,9)	9 (18,4)
<b>Körpergröße (in cm)</b>		
n	46	49
Mittelwert (SD)	159,4 (8,35)	159,9 (6,82)
Median (Min; Max)	159,2 (142; 185)	159,6 (143; 172)

Parameter	Durvalumab+CTx (N=46)	CTx (N=49)
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	46	49
Mittelwert (SD)	30,48 (9,880)	29,67 (6,314)
Median (Min; Max)	27,57 (17,6; 62,3)	28,55 (18,3; 53,3)
<b>BMI-Gruppe (n (%))</b>		
Untergewicht (<18,5)	2 (4,3)	1 (2,0)
Normalgewicht (18,5-<25)	17 (37,0)	10 (20,4)
Übergewicht (25-30)	7 (15,2)	16 (32,7)
Adipös (>30)	20 (43,5)	22 (44,9)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Quelle: [10].		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS)

Parameter	Durvalumab+CTx (N=46)	CTx (N=49)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
<b>ECOG-PS (n (%))</b>		
0	23 (50,0)	29 (59,2)
1	23 (50,0)	20 (40,8)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Histologischer Typ (n (%))</b>		
Endometrioid	33 (71,7)	41 (83,7)
Serös	2 (4,3)	2 (4,1)
Karzinoid	3 (6,5)	2 (4,1)
Gemischt, epithelial	3 (6,5)	3 (6,1)
Andere	4 (8,7)	1 (2,0)
Klarzellig	0 (0,0)	0 (0,0)
Undifferenziert	1 (2,2)	0 (0,0)
Muzinös	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Grading</b>		
Gut differenziert (G1)	12 (26,1)	10 (20,4)
Moderat differenziert (G2)	16 (34,8)	23 (46,9)
Schlecht differenziert (G3)	14 (30,4)	12 (24,5)
Nicht bestimmbar (GX)	4 (8,7)	3 (6,1)
Fehlend	0 (0,0)	1 (2,0)

<b>Parameter</b>	<b>Durvalumab+CTx (N=46)</b>	<b>CTx (N=49)</b>
<b>FIGO-Stadium</b>		
IA	8 (17,4)	4 (8,2)
IB	7 (15,2)	10 (20,4)
II	4 (8,7)	2 (4,1)
IIIA	1 (2,2)	2 (4,1)
IIIB	2 (4,3)	0 (0,0)
IIIC	7 (15,2)	6 (12,2)
IIIC1	3 (6,5)	3 (6,1)
IIIC2	4 (8,7)	3 (6,1)
Nicht spezifiziert	0 (0,0)	0 (0,0)
IVA	0 (0,0)	0 (0,0)
IVB	17 (37,0)	24 (49,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (2,0)
<b>Klassifikation des Primärtumors (n (%))</b>		
T0	0 (0,0)	0 (0,0)
Tis	0 (0,0)	0 (0,0)
TX	1 (2,2)	3 (6,1)
T1a	10 (21,7)	5 (10,2)
T1b	11 (23,9)	12 (24,5)
T2	5 (10,9)	9 (18,4)
T3a	11 (23,9)	7 (14,3)
T3b	3 (6,5)	7 (14,3)
T4	2 (4,3)	3 (6,1)
Fehlend	3 (6,5)	3 (6,1)
<b>Regionale Lymphknoten (n (%))</b>		
NX	6 (13,0)	8 (16,3)
N0	25 (54,3)	21 (42,9)
N1	5 (10,9)	8 (16,3)
N2	8 (17,4)	10 (20,4)
Fehlend	2 (4,3)	2 (4,1)
<b>Fernmetastasen (n (%))</b>		
M0	28 (60,9)	23 (46,9)
M1	16 (34,8)	24 (49,0)
Fehlend	2 (4,3)	2 (4,1)
<b>Tumorrezidiv (n (%))</b>		
Ja	26 (56,5)	25 (51,0)
Nein	20 (43,5)	24 (49,0)
<b>Klassifizierung der Erkrankung zu Baseline (n (%))</b>		
Metastasiert	36 (78,3)	43 (87,8)
Lokal fortgeschritten	9 (19,6)	2 (4,1)
Fehlend	1 (2,2)	4 (8,2)

<b>Parameter</b>	<b>Durvalumab+CTx (N=46)</b>	<b>CTx (N=49)</b>
<b>MMR-Status (n (%))</b>		
Profizient	0 (0,0)	0 (0,0)
Defizient	45 (97,8)	49 (100,0)
Unbekannt	1 (2,2)	0 (0,0)
<b>PD-L1-Status (n (%))</b>		
Positiv	37 (80,4)	39 (79,6)
Negativ	8 (17,4)	8 (16,3)
Unbekannt	1 (2,2)	2 (4,1)
<b>HRR-Mutationsstatus (n (%))</b>		
HRRm	12 (26,1)	15 (30,6)
Nicht-HRRm	17 (37,0)	21 (42,9)
Unbekannt	17 (37,0)	13 (26,5)
<b>CA-125-Status (n (%))</b>		
≤ULN	15 (32,6)	14 (28,6)
>ULN	19 (41,3)	17 (34,7)
Fehlend	12 (26,1)	18 (36,7)
<b>Expression von humanem epidermalem Wachstumsfaktor 2 (n (%))</b>		
Positiv	0 (0,0)	1 (2,0)
Negativ	2 (4,3)	1 (2,0)
Unbekannt	44 (95,7)	47 (95,9)
<b>Östrogenrezeptorstatus (n (%))</b>		
Positiv	13 (28,3)	11 (22,4)
Negativ	3 (6,5)	1 (2,0)
Unbekannt	30 (65,2)	37 (75,5)
<b>Progesteronrezeptorstatus (n (%))</b>		
Positiv	11 (23,9)	10 (20,4)
Negativ	2 (4,3)	1 (2,0)
Unbekannt	33 (71,7)	38 (77,6)
<b>Zeit seit initialer Diagnose bis Randomisierung – neu diagnostizierte Patientinnen (in Wochen)</b>		
n	20	24
Mittelwert (SD)	8,5 (6,13)	8,7 (4,23)
Median (Min; Max)	6,9 (4; 31)	7,6 (4; 22)
<b>Zeit seit initialer Diagnose bis Randomisierung – rezidivierende Patientinnen (in Wochen)</b>		
n	26	25
Mittelwert (SD)	147,5 (107,67)	118,3 (130,35)
Median (Min; Max)	114,6 (7; 395)	78,7 (25; 543)

Parameter	Durvalumab+CTx (N=46)	CTx (N=49)
<b>Zeit seit letzter Progression bis Randomisierung – rezidivierende Patientinnen (in Wochen)</b>		
n	26	25
Mittelwert (SD)	7,1 (4,49)	7,1 (5,28)
Median (Min; Max)	5,9 (0; 18)	6,1 (2; 28)
Quelle: [10]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit dMMR-Status (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E, FAS)

Parameter	Durvalumab+CTx (N=46)	CTx (N=49)
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Vorherige Debulking-Operation (n (%))</b>		
Ja	42 (91,3)	38 (77,6)
Nein	4 (8,7)	11 (22,4)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Vorherige Chemotherapie (n (%))</b>		
Ja	6 (13,0)	5 (10,2)
Nein	40 (87,0)	44 (89,8)
<b>Häufige vorherige Krebstherapien (n (%))</b>		
Carboplatin	1 (2,2)	4 (8,2)
Paclitaxel	2 (4,3)	4 (8,2)
Cisplatin	5 (10,9)	2 (4,1)
Doxorubicin	2 (4,3)	1 (2,0)
Docetaxel	0 (0,0)	0 (0,0)
Immuntherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Radiotherapie	17 (37,0)	18 (36,7)
Quelle: [10]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studiendesign**

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, bei denen eine histologisch gesicherte Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie, einschließlich Karzinosarkom, jedoch nicht Sarkom vorlag. Hierbei konnten Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom in den Stadien III mit messbarem Tumorrest nach RECIST 1.1 und IV (unabhängig vom Nachweis eines Tumorrests), sowie Patientinnen mit einem Rezidiv mit niedrigen Heilungschancen durch einen chirurgischen Eingriff allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie, berücksichtigt werden. Lediglich für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung war eine vorherige systemische Krebstherapie zulässig, sofern sie in einem adjuvanten Setting (als Teil der vorbereitenden/ adjuvanten Krebstherapie, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgt sein kann) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Krebstherapie und dem Auftreten des Rezidivs mindestens zwölf Monate lagen. Neu diagnostizierte Patientinnen mussten für die Teilnahme an der Studie naiv gegenüber einer systemischen Erstlinien-Krebstherapie sein. Zudem musste eine formalinfixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE-) Tumorprobe aus dem lokal begrenzten oder metastasierten Bereich für die Bewertung des MMR-Status verfügbar sein. Hierfür mussten alle Studienteilnehmerinnen eine entsprechende Einverständniserklärung abgeben.

Patientinnen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien für die Studie erfüllten, wurden mittels einer Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines Sprachdialogsystems bzw. eines web-basierten Dialogsystems (IVRS/IWRS) unter Berücksichtigung des MMR-Status (defizient vs. profizient), dem Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und der geografischen Region (Asien vs. Rest der Welt) als Stratifikationsfaktoren. Die Studie DUO-E ist in zwei Phasen unterteilt. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin über mindestens vier bis maximal sechs Zyklen. Zusätzlich erhielten die Patientinnen Durvalumab oder Placebo. Anschließend erhielten die Patientinnen, die unter Durvalumab/Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient waren (partielles Ansprechen (PR), vollständiges Ansprechen (CR) oder stabile Erkrankung (SD)) je nach Therapiearm Durvalumab, Durvalumab und Olaparib oder entsprechende Placebos. Die Therapie wurde bzw. wird bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Nachfolgend werden die Interventionen der jeweiligen Studienarme näher erläutert.

### ***CTx***

Patientinnen im CTx-Arm erhielten ab Zyklus eins Tag eins jeweils am Tag der Chemotherapie, Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.120 mg Durvalumab in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion. Die Standard-Infusionsdauer hierbei betrug eine Stunde und die Gesamtdauer der Infusion sollte acht Stunden nicht überschreiten. Ab Zyklus fünf bis sieben (nach Ende der Chemotherapie) wurde Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.500 mg Durvalumab im Abstand von vier Wochen als Infusion verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patientinnen zweimal täglich jeweils zwei Placebo Tabletten für Olaparib. Diese sollten täglich zur gleichen Zeit und in einem Abstand von zwölf Stunden mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

### ***Durvalumab+CTx***

Zusätzlich zur Chemotherapie erhielten die Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm ab Zyklus eins Tag eins, jeweils am Tag der Chemotherapie, 1.120 mg Durvalumab in 0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glukoselösung (Endkonzentration 1-15 mg/ml). Ab Zyklus fünf bis sieben wurde Durvalumab in einer Dosis von 1.500 mg, im Abstand von vier Wochen als Infusion verabreicht. Wie im CTx-Arm erhielten die Patientinnen zusätzlich zweimal täglich jeweils zwei Placebo Tabletten für Olaparib.

### ***Durvalumab+CTx+Olaparib***

Patientinnen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm erhielten ab Zyklus eins Tag eins zusätzlich zur Chemotherapie, jeweils am selben Tag, 1.120 mg Durvalumab, wie im Durvalumab+CTx-Arm beschrieben. Ab Zyklus fünf bis sieben wurde Durvalumab in einer Dosis von 1.500 mg, im Abstand von vier Wochen, als Infusion verabreicht. Zusätzlich wurden 300 mg Olaparib (entsprechend zwei Filmtabletten zu jeweils 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Gesamtdosis von 600 mg Olaparib verabreicht. Diese sollten täglich zur gleichen Zeit und in einem Abstand von zwölf Stunden mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Nach der Randomisierung erfolgten die Studienvisiten für alle Studienteilnehmerinnen ab Tag eins alle drei Wochen für die ersten 15 Wochen der Studie (vier bis sechs Zyklen). In den anschließenden Zyklen erfolgten die Visiten im Abstand von jeweils vier Wochen bis zur Progression der Erkrankung. Tumorerhebungen gemäß der RECIST 1.1-Kriterien wurden innerhalb der ersten vier bis sechs Zyklen alle neun Wochen und anschließend alle zwölf Wochen vorgenommen. UE wurden über den gesamten Studienverlauf einschließlich einer Nachbeobachtungsphase erhoben. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens sollte 30 Tage, zwei Monate, drei Monate sowie vier Monate nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig davon, ob diese wegen einer Progression oder aus anderen Gründen erfolgte, eine Visite durchgeführt werden. Ab Monat vier nach Abbruch der Studienmedikation fanden alle nachfolgenden Visiten für die Erhebung des Gesamtüberlebens im Abstand von zwei Monaten statt.

Die Studie wurde weltweit in 22 Ländern und insgesamt 202 Studienzentren durchgeführt. Die erste Patientin wurde am 05.05.2020 in die Studie eingeschlossen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Studie noch laufend. Für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden hierzu die Daten des präspezifizierten Datenschnitts vom 12.04.2023 herangezogen. Der als Safety-Update durch die FDA geforderte Datenschnitt vom 18.10.2023 wird für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem europäischem Zulassungsprozess, in dessen Rahmen die Daten des Datenschnitts vom 12.04.2023 für alle berichteten Endpunkte sowie die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zusätzlich für die Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurden. Aus dem Datenschnitt vom 18.10.2023 vorliegende Daten zur Mortalität, sowie aus dem Datenschnitt vom 12.04.2023 vorliegende Daten zur Sicherheit finden sich ergänzend in Anhang 4-G.

### **Zielpopulation**

Die Zulassungspopulation umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die für eine systemische Therapie infrage kommen [17]. Entsprechend erfolgte für das vorliegende Dossier ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie DUO-E auf Patientinnen mit dMMR-Status.

### **Baselinecharakteristika**

Insgesamt wurden 95 Patientinnen mit dMMR-Status in die Studie DUO-E eingeschlossen, von denen 46 in den Durvalumab+CTx-Arm und 49 in den CTx-Arm randomisiert wurden. Zwei Patientinnen des Durvalumab+CTx-Arms und drei Patientinnen des CTx-Arms erhielten keine Studientherapie. Die demografischen Merkmale und andere Charakteristika waren zwischen den Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und CTx-Arm insgesamt ausgewogen.

Die Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm waren im Mittel 62,7 Jahre alt und damit etwa im gleichen Alter wie die Patientinnen des CTx-Arms (62,4 Jahre). Der Großteil der Studienteilnehmerinnen war kaukasischer Abstammung (Durvalumab+CTx-Arm: 63,0%; CTx-Arm: 61,2%) und wurde außerhalb von Asien rekrutiert (Durvalumab+CTx-Arm: 69,6%; CTx-Arm: 71,4%). Etwa die Hälfte der Patientinnen in beiden Studienarmen wies einen ECOG-PS von 0 auf (Durvalumab+CTx-Arm: 50,0%; CTx-Arm: 59,2%). Alle weiteren Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. In Hinblick auf die Histologie war die Mehrheit der Tumoren endometrioid (Durvalumab+CTx-Arm: 71,7%; CTx-Arm: 83,7%). Die meisten Patientinnen in beiden Behandlungsarmen wiesen das FIGO-Stadium IVB auf (Durvalumab+CTx-Arm: 37,0%; CTx-Arm: 49,0%). Bei 56,5% der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und 51,0% der Patientinnen im CTx-Arm lag ein rezidivierendes Endometriumkarzinom vor. Die häufigste vorherige Krebstherapie stellte eine Radiotherapie dar (Durvalumab+CTx-Arm: 37,0%; CTx-Arm: 36,7%) und ca. 10% der Patientinnen hatte bereits eine vorherige Chemotherapie erhalten (Durvalumab+CTx-Arm: 13,0%; CTx-Arm: 10,2%). Die Zeit seit der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug bei neu diagnostizierten Patientinnen ca. neun Wochen. Bei rezidivierenden Patientinnen betrug die Zeit seit der letzten Progression bis zur Randomisierung ca. sieben Wochen.

### Folgetherapie und Behandlungsabbruch

Im Rahmen der Studie DUO-E wurde die mediane TFST bzw. TSST sowie die TDT erhoben. Mit nicht erreichtem Median (TFST und TSST) im Durvalumab+CTx-Arm im Vergleich zu 8,8 Monaten (TFST) und 16,9 Monaten (TSST) im CTx-Arm waren sowohl die TFST als auch die TSST unter Durvalumab+CTx statistisch signifikant verlängert (TFST: HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,79]; p=0,0069; TSST: HR [95%-KI]: 0,38 [0,17; 0,82]; p=0,0137). Auch die mediane TDT war im Durvalumab+CTx-Arm mit 21,2 Monaten gegenüber 6,7 Monaten im CTx-Arm statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,75]; p=0,0022). Die detaillierte Darstellung der Analysen ist Anhang 4-G zu entnehmen.

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauern bei Patientinnen mit dMMR-Staus der Studie DUO-E – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DUO-E)

	Durvalumab+CTx	CTx
<b>Behandlungsdauer für Durvalumab bzw. Durvalumab Placebo (in Wochen; DCO1)</b>		
N	44	46
MW (SD)	57,3 (36,09)	37,4 (30,04)
Median (Min; Max)	60,5 (3,0; 129,0)	26,0 (3,0; 118,1)
<b>Anzahl der erhaltenen Infusionen – Carboplatin (DCO1)</b>		
N	44	46
MW (SD)	5,3 (1,52)	5,4 (1,26)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)

	Durvalumab+CTx	CTx
<b>Anzahl der erhaltenen Infusionen – Paclitaxel (DCO1)</b>		
N	44	46
MW (SD)	5,3 (1,53)	5,4 (1,25)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
<b>Behandlungsdauer für Durvalumab bzw. Durvalumab Placebo (in Wochen; FDA-geforderter Datenschnitt)</b>		
N	44	46
MW (SD)	69,3 (45,50)	43,5 (39,37)
Median (Min; Max)	83,1 (3,0; 154,4)	26,0 (3,0; 145,1)
<b>Anzahl der erhaltenen Infusionen – Carboplatin (FDA-geforderter Datenschnitt)</b>		
N	44	46
MW (SD)	5,3 (1,52)	5,4 (1,26)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
<b>Anzahl der erhaltenen Infusionen – Paclitaxel (FDA-geforderter Datenschnitt)</b>		
N	44	46
MW (SD)	5,3 (1,53)	5,4 (1,25)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
<b>Beobachtungsdauer für OS (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	18,37 (1,0; 31,1)	15,51 (2,3; 28,8)
<b>Beobachtungsdauer für PFS (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	12,44 (0,0; 29,1)	6,70 (0,0; 26,4)
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	12,40 (0,0; 31,1)	5,06 (0,0; 27,1)
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-EN24 (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	10,05 (0,0; 31,1)	5,06 (0,0; 27,1)
<b>Beobachtungsdauer für EQ-5D-5L VAS (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	8,26 (0,0; 31,1)	5,06 (0,0; 27,1)
<b>Beobachtungsdauer für PGIS (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	6,01 (0,0; 31,1)	4,83 (0,0; 27,1)

	Durvalumab+CTx	CTx
<b>Beobachtungsdauer für PGIC (in Monaten)</b>		
N	46	49
Median (Min; Max)	12,40 (0,0; 31,1)	6,83 (0,0; 27,1)
<b>Beobachtungsdauer für UE und UESI (exkl. NPM und MDS/AML) (in Monaten)<sup>a</sup></b>		
N	44	46
Median (Min; Max)	20,24 (0,7; 37,9)	7,43 (0,7; 33,6)
<b>Beobachtungsdauer für UESI: NPM und MDS/AML (in Monaten)<sup>b</sup></b>		
N	44	46
Median (Min; Max)	24,48 (1,0; 37,9)	19,78 (2,1; 35,0)
Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für alle Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. a: Der Beobachtungszeitraum ist definiert als der Zeitraum ab dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie nach Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums (spätestens 30 Tage nach Absetzen von Olaparib/Placebo oder spätestens 90 Tage nach Absetzen von Durvalumab/Placebo), je nachdem, was zuerst eintritt. b: Der Beobachtungszeitraum ist definiert als die Dauer vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Abbruch oder Abschluss der Studie, bis zum lost to follow-up oder bis zum Tod. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zum Zeitpunkt des DCO1 hatten alle Patientinnen die Behandlung mit Carboplatin+Paclitaxel abgeschlossen und Durvalumab bzw. das Durvalumab Placebo im Durchschnitt über einen Zeitraum von 57,3 (Durvalumab+CTx-Arm) bzw. 37,4 Wochen (CTx-Arm) erhalten. Die durchschnittliche Behandlungsdauer für Durvalumab betrug zum Zeitpunkt des FDA-geforderten Datenschnitts 69,3 Wochen und die Behandlungsdauer mit dem Durvalumab Placebo betrug 43,5 Wochen.

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie DUO-E war für das Gesamtüberleben, das PFS, die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC sowie für die UE und UESI im Durvalumab+CTx-Arm länger als die Beobachtungsdauer im CTx-Arm.

**Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung des Endometriumkarzinoms entspricht dem derzeitigen Therapiestandard, der in der deutschen S3-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie zum Endometriumkarzinom, empfohlen wird [6, 61]. Da für die beiden Wirkstoffe keine Zulassung im vorliegenden AWG besteht, gehen aus den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung hervor [62, 63]. Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der europäischen Leitlinie wird eine Carboplatin Dosis von AUC 5 bis AUC 6 empfohlen. Für den Einsatz von Paclitaxel empfehlen beide Leitlinien eine Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> [6, 61]. In der Studie DUO-E wird Carboplatin in einer Dosis von AUC 5 bis AUC 6 und Paclitaxel in einer Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt, was den Therapiestandard adäquat abbildet.

Das mediane Erkrankungsalter liegt laut Robert Koch-Institut (RKI) bei 67 Jahren [64]. Bei den Patientinnen mit dMMR-Status der Studie DUO-E betrug das mediane Alter für den Durvalumab+CTx-Arm und den CTx-Arm jeweils 63 Jahre. Etwa die Hälfte der Patientinnen war mindestens 65 Jahre alt. Das mediane Alter der dMMR-Population in der Studie DUO-E ist somit mit dem vom RKI beschriebenen medianen Erkrankungsalter in Deutschland vergleichbar. Zudem wurden in die Studie DUO-E überwiegend Patientinnen kaukasischer Abstammung eingeschlossen (>60% der Patientinnen mit dMMR-Status). Entsprechend bildet die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext adäquat ab.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der Studie DUO-E auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und können für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DUO-E	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS-System im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verblindung der Gruppenzuteilung war gegeben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MMR-Status (defizient vs. profizient), dem Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und der geografischen Region (Asien vs. Rest der Welt). Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet.

Die Analysen erfolgten anhand adäquater Methoden. Hierbei erfolgten die Wirksamkeitsanalysen sowie die Auswertung der patientenberichteten Fragebögen anhand des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status umfasst, auf Basis der Randomisierung und unabhängig davon, welche Behandlung die Patientinnen tatsächlich bekommen haben. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis aller randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status, die eine beliebige Anzahl an Dosen der Studientherapie erhalten haben, vorgenommen (SAS). Patientinnen, die zunächst eine Dosis Durvalumab/Placebo erhalten haben, wurden nach dem Arm zusammengefasst, in den sie randomisiert wurden. Auf diese Weise sollte eine Zusammenfassung des zugrunde liegenden Sicherheitsprofils erstellt werden, das für die Patientinnen bei der Erstverschreibung der Behandlung (d. h. CTx, Durvalumab+CTx oder Durvalumab+CTx+Olaparib) zu erwarten ist. Alle Patientinnen erhielten die korrekte, ihnen zugewiesene Behandlung.

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität	Morbidität						Gesundheits- bezogene Lebensqualität		Sicher- heit
	Gesamtüberlebne	PFS	EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-EN24 <sup>a</sup>	EQ-5D-5L VAS	PGIS	PGIC	EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	EORTC QLQ-EN24 <sup>b</sup>	
DUO-E	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<p>a: Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-EN24 werden innerhalb der Nutzendimension Morbidität dargestellt.</p> <p>b: Der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 werden innerhalb der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.</p> <p>Zusätzlich zu den genannten Endpunkten werden die Analysen des PGI-TT Fragebogens sowie des PFS2, der TFST, der TSST und der TDT unterstützend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
DUO-E	<p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p><u>Definition:</u></p> <p>In der Studie DUO-E wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert, unabhängig davon, ob die Patientin zum Zeitpunkt des Todes die ihr in der Studie zugeordnete Therapie abgebrochen hatte oder bereits eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Jede Patientin, von der nicht bekannt war, ob sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben war, wurde zum letzten bekannten Datum vor dem Datenschnitt, an dem sie noch am Leben war, zensiert. In der Woche nach dem Datenschnitt wurde telefonisch überprüft, ob die Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren. Wurde dies durch den Anruf bestätigt oder war eine Patientin nach dem Datenschnitt verstorben, wurde sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert [19].</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Abstand von je einem Monat. Ab dem vierten Monat erfolgte die Erhebung alle zwei Monate.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS der Studie DUO-E, das alle Patientinnen mit dMMR-Status umfasst. Der Behandlungsunterschied in Form eines HR wurde durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus und der Region geschätzt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Der p-Wert wurde anhand eines für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Imputation unvollständiger Todestage wurde anhand des letzten bekannten Datums, an dem die Patientin lebte, +1 Tag durchgeführt. Fehlte die Angabe für den Tag, so wurde der erste Tag des Monats festgelegt, fehlten die Angaben für Tag und Monat, so wurde der 1. Januar des Todesjahres festgelegt. Bei Hinweisen auf den Tod und vollständigem Fehlen des Datums wurde es als fehlend betrachtet, d. h. das Gesamtüberleben zum letzten bekannten Lebenddatum zensiert [20].</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DUO-E	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüfarzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Der Tod einer Patient:in ist objektiv mess- und definierbar. Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte mittels adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip). Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Gesamtüberleben	7 (15,2)	NE [NE; NE]	18 (36,7)	23,7 [16,9; NE]	<b>0,38</b> <b>[0,15; 0,89]</b> <b>0,0263</b>

Quelle: [10].  
Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1). Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts vom 18.10.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.  
a: Anzahl analysierter Patientinnen.  
b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.  
c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.  
d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte, stratifiziert unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus und der Region. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.  
e: Der p-Wert wurde mittels eines für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Durvalumab+CTx-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 15,2% (7/47) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 36,7% (18/49) im CTx-Arm verstorben (Tabelle 4-22). Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 23,7 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Sterberisiko im Vergleich zu einer Behandlung mit CTx um 62% verringert, der Unterschied ist zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89]; p=0,0263) statistisch signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

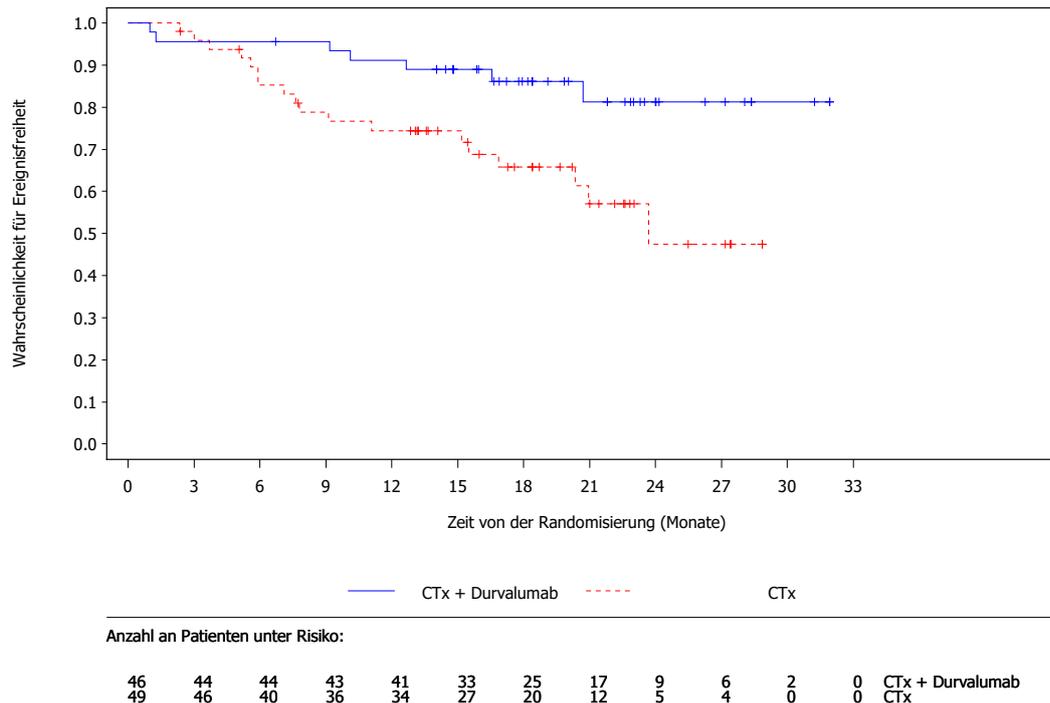


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

#### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-23: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS)

Studie	Operationalisierung
DUO-E	<p data-bbox="352 445 766 479"><b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p data-bbox="352 486 470 519"><u>Definition</u></p> <p data-bbox="352 526 1394 696">Der Endpunkt PFS umfasste das PFS nach Einschätzung der Prüffärzt:innen. Das PFS wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Studienmedikation abbrach oder vor der Krankheitsprogression eine andere Krebstherapie erhielt [20].</p> <p data-bbox="352 703 470 736"><u>Erhebung:</u></p> <p data-bbox="352 743 1394 947">Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüffärzt:innen vor Ort und wurde anhand der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 beurteilt [26]. Die RECIST 1.1 Kriterien wurden geringfügig modifiziert, indem die klinische Untersuchung und der Ultraschall zur Bestimmung von Zielläsionen (TL) und Nicht-Zielläsionen (NTL) oder neuen Läsionen ausgeschlossen und die Identifikation neuer Läsionen mittels <sup>18</sup>F-Fluoro-Deoxyglukose Positronen Emissionstomografie (<sup>18</sup>FDG-PET)-Scan ergänzt wurde.</p> <p data-bbox="352 954 1394 1090">Die Baseline-Erhebungen für alle bildgebenden Verfahren sollten idealerweise so kurz wie möglich und nicht länger als 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden. Weitere Erhebungen fanden alle neun Wochen (±eine Woche) bis Woche 18, und danach alle zwölf Wochen (±eine Woche) bis zur Progression statt [19].</p> <p data-bbox="352 1097 454 1131"><u>Analyse:</u></p> <p data-bbox="352 1137 1394 1442">Alle RECIST-Bewertungen, ob planmäßig oder außerplanmäßig, wurden in die Berechnungen einbezogen. Dies galt unabhängig davon, ob eine Patientin die Studienbehandlung abbrach oder eine andere Krebstherapie erhielt. Bei jedem Besuch wurden die Patientinnen programmatisch in ein RECIST-Ansprechverhalten eingestuft (CR, PR, stabile SD, fortschreitende Erkrankung (PD) oder nicht auswertbar (NE)), je nach Status ihrer Erkrankung im Vergleich zu Baseline und früheren Bewertungen. Wenn bei einer Patientin eine Tumorbeurteilung vorgenommen wurde, die nicht ausgewertet werden konnte, wurde das Ansprechen als NE eingestuft (es sei denn, es gab Hinweise auf eine Progression der Erkrankung, in diesem Fall wurde das Ansprechen als PD eingestuft).</p> <p data-bbox="352 1449 1394 1552">Das PFS wurde auf der Grundlage der Scan-/Beurteilungszeitpunkte und nicht der Zeitpunkte der Visiten ermittelt. RECIST-Bewertungen/Scans, die zu einer bestimmten Visite beigetragen haben, konnten an verschiedenen Terminen durchgeführt werden. Es gelten die folgenden Regeln:</p> <ul data-bbox="399 1559 1394 1704" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="399 1559 1394 1630">• Der Zeitpunkt der Progression wird auf der Grundlage des frühesten Scanzeitpunktes der Komponente bestimmt, die die Progression ausgelöst hat.</li> <li data-bbox="399 1637 1394 1704">• Eine Patientin wird bei der Zensurierung für PFS am spätesten Scanzeitpunkt zensiert, welcher zur Bewertung einer bestimmten Gesamtvisite beigetragen hat.</li> </ul> <p data-bbox="352 1711 1394 1986">Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes keine Progression zeigten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungsdatums ihrer letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Wenn die Patientin nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression der Erkrankung oder den Tod erlitt, wurde die Patientin zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert. Eine „nicht auswertbare“ Visite wurde nicht als verpasste Visite gewertet. Hatte die Patientin keine auswertbaren Visiten oder lagen keine Daten zu Baseline vor, wurde sie am Tag eins zensiert, es sei denn, sie starb innerhalb von zwei Visiten nach der Erhebung zu Baseline.</p>

Studie	Operationalisierung
	Verstarb eine Patientin innerhalb von zwei Visiten nach der Erhebung zu Baseline, so wurde dies als PFS-Ereignis am Todesdatum gewertet [19].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DUO-E	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüfärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärzt:innen vor Ort und wurde anhand objektiv über bildgebende Verfahren gemäß standardisierten Kriterien nach RECIST beurteilt. Der Endpunkt PFS wurde mittels adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status umfasst (ITT-Prinzip), analysiert. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Progressionsfreies Überleben (PFS)	15 (32,6)	NE [NE; NE]	25 (51,0)	7,0 [6,7; 14,8]	<b>0,43</b> <b>[0,22; 0,82]</b> <b>0,0100</b>
<p>Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1). a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte, stratifiziert unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus und der Region. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung. e: Der p-Wert wurde mittels eines für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte bei Patientinnen mit dMMR-Status unter Durvalumab+CTx im Vergleich zu einer Behandlung mit CTx verlängert werden (Tabelle 4-25). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod wurde für den Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 7,0 Monate. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Durvalumab+CTx-Arm gegenüber dem CTx-Arm um 57% reduziert. Dieser Unterschied ist zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,82]; p=0,0100) statistisch signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-4 dargestellt.

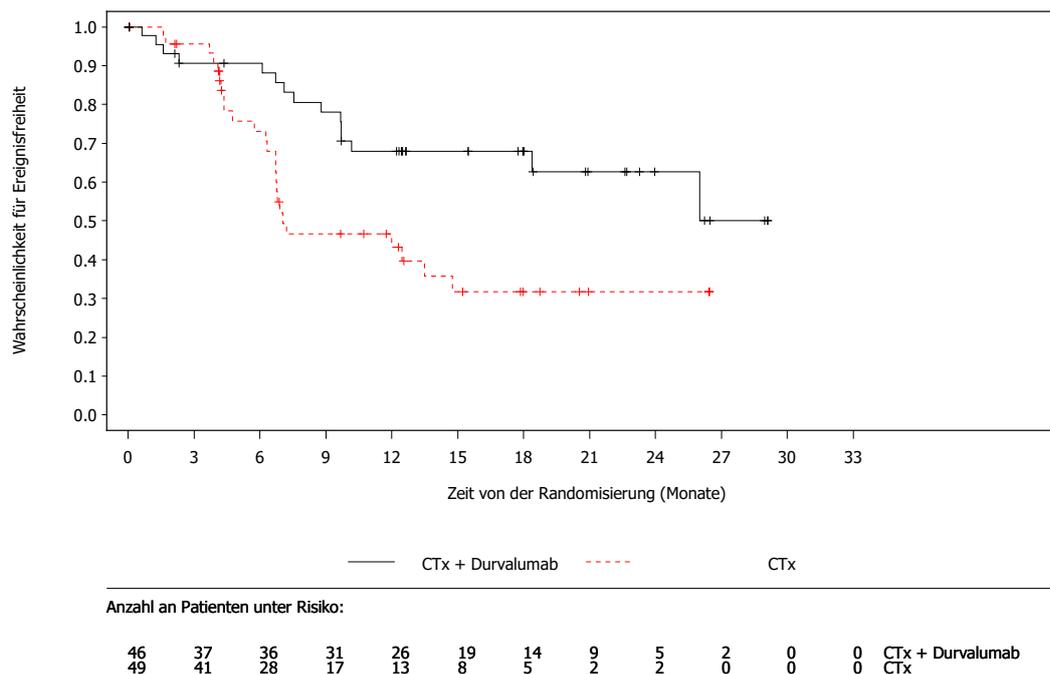


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für das PFS2 lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,33 [0,15; 0,71];  $p=0,0039$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod nach der ersten Folgetherapie um 67%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 40,8% (20/49) der Patientinnen im CTx-Arm das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach der ersten Folgetherapie festgestellt, während dies lediglich bei 21,7% (10/46) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm der Fall war. Für Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm wurde das mediane PFS2 nicht erreicht, wohingegen dieses für Patientinnen im Vergleichsarm bereits nach 15,2 Monaten erreicht wurde. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten werden in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität

Studie	Operationalisierung
DUO-E	<p><b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung von Symptomen und Lebensqualität onkologischer Patient:innen [34, 35]. Es handelt sich um einen generischen Fragebogen aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Patient:innen mit Krebs zu untersuchen. Er wurde unter anderem für das Endometriumkarzinom validiert und vielfach zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität eingesetzt [36, 37]. In der Studie DUO-E wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet. Die drei Symptomskalen beinhalten Fragen zu Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen die fünf Einzelsymptome beinhalten Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung. Dabei bewerten die Patient:innen den eigenen Gesundheitszustand der letzten Woche auf Basis der jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr). Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet, wobei ein höherer Wert der Symptomskalen oder Einzelsymptome einen schlechteren Gesundheitszustand indiziert [38]. Falls mindestens die Hälfte der Items einer Skala für einen Zeitpunkt vorlagen, wurde der Score mithilfe des Mittelwertes aller Items berechnet. Falls weniger als die Hälfte der Items einer Skala beantwortet wurden, wurde der Score als fehlend eingetragen [19].</p> <p><b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b></p> <p>Der EORTC QLQ-EN24 ist ein speziell für das Endometriumkarzinom entwickeltes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30, das in der Erkrankung validiert und bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als valide und patientenrelevant eingestuft wurde [39-41].</p> <p>Mit diesem im Jahr 2011 entwickelten Instrument sollen erkrankungsspezifische Symptome und Funktionen erfasst werden. Für die Nutzenbewertung werden die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-EN24 der Morbidität zugeordnet.</p> <p>Insgesamt besteht der Fragebogen aus 24 Fragen, die in die folgenden Skalen/Scores eingruppiert werden. Die Multi-Item-Symptomskalen beinhalten Fragen zu Lymphödem (zwei Items), urologischen Symptomen (vier Items), gastrointestinalen Symptomen (fünf Items), Problemen mit dem Körperbild (zwei Items) und sexuellen/vaginalen Problemen (drei Items). Als Einzelsymptome werden Rücken-/Beckenschmerzen, Kribbeln/Taubheitsgefühl, Muskel/Gelenkschmerzen, Haarverlust, Änderungen des Geschmackssinns (je ein Item) abgefragt. Alle Fragen werden anhand einer vier-Punkteskala bewertet, die von „überhaupt nicht“, bis „sehr“ reicht. Die Auswertung erfolgte wie für den EORTC QLQ-C30 beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="355 282 539 309"><b>EQ-5D-5L VAS</b></p> <p data-bbox="355 320 1394 562">Der im Jahr 2009 von der Forschungsgruppe EuroQoL eingeführte EQ-5D-5L Fragebogen ist in über 150 Sprachen verfügbar und für die deutsche Bevölkerung validiert [43, 44]. Es handelt sich um standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung [42]. Der Fragebogen EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten, der VAS und einem deskriptiven Teil. Anhand der z VAS, beurteilt die Patient:in selbst ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand).</p> <p data-bbox="355 611 1114 638"><b>Patientenberichtete Schwere der Krankheitslast anhand des PGIS</b></p> <p data-bbox="355 649 1394 860">Der PGIS ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, welches zur Gesamtbewertung des Behandlungserfolgs und der Schwere der Krankheitslast eingesetzt wird und so einen validen Rückschluss auf den Gesundheitszustand der betroffenen Patient:in zulässt [19]. Die Beurteilung der Gesamtschwere der Krankheitssymptome der letzten Wochen erfolgt beim PGIS anhand einer Skala mit sechs Kategorien von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“. Die Skala des PGIS wurde für die Analysen in Zahlenwerte von eins („keine Symptome“) bis sechs („sehr schwer“) umgewandelt.</p> <p data-bbox="355 909 1158 936"><b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand des PGIC</b></p> <p data-bbox="355 947 1394 1126">Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, welches zur Gesamtbewertung des Behandlungserfolgs und der Schwere der Krankheitslast eingesetzt wird und so einen validen Rückschluss auf den Gesundheitszustand der betroffenen Patient:in zulässt [19, 45]. Die Einschätzung der Gesamtveränderung des Gesundheitszustandes seit Behandlungsbeginn erfolgte durch den PGIC anhand einer sieben-Punkte-Likert-Skala von „stark verbessert“ bis „viel schlechter“.</p> <p data-bbox="355 1176 651 1202"><b>Zeitpunkte der Erhebung</b></p> <p data-bbox="355 1214 1394 1518">Die Erhebung der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS und PGIS erfolgte patientenberichtet zu Baseline und danach alle drei Wochen (<math>\pm</math>drei Tage) für die ersten 18 Wochen. Im Anschluss erfolgte die Erhebung alle vier Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression oder Tod. Eine Erhebung erfolgte zudem bei Abbruch der Studienbehandlung (<math>\pm</math>zwei Tage), aus anderen Gründen als Krankheitsprogression sowie bei Krankheitsprogression (es sei denn der Fragebogen wurde innerhalb von drei Tagen vor Abbruch der Studienbehandlung ausgefüllt) und bei Beginn von Zyklus fünf bis sieben (es sei denn der Fragebogen wurde innerhalb von drei Tagen vor Beginn von Zyklus fünf bis sieben ausgefüllt). Die Erhebung des Fragebogens PGIC erfolgte mit Ausnahme der Baseline ebenfalls zu den genannten Zeitpunkten.</p> <p data-bbox="355 1568 497 1594"><b>Auswertung</b></p> <p data-bbox="355 1606 1394 1664">Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul data-bbox="403 1675 1394 1888" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 1675 1394 1888">• <b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</b> Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Eine klinisch relevante Veränderung der EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-EN24 Subskalen/Scores gegenüber dem Ausgangswert wurde definiert als eine absolute Veränderung der Punktzahl von <math>\geq 10</math> Punkten [65]. Für die EQ-5D-5L VAS wurde eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes als eine Veränderung von mindestens 15 Punkten definiert.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Eine Veränderung von mindestens einem Punkt entspricht einer klinisch relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Schwere der Krankheitslast anhand des PGIS. Diese Responsekriterien entsprechen der vom IQWiG geforderten und vom G-BA akzeptierten Schwelle von 15% der Skalenspannweite [23, 24]. Die Responseschwelle für eine klinisch bedeutsame Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC wurde als Auswahl von „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline (mit oder ohne Werte nach Baseline) wurden an Tag eins (Randomisierung) zensiert (ausgenommen des Gesundheitszustandes anhand des PGIC). Ebenso wurden Patientinnen an Tag eins zensiert, für die ein Wert zu Baseline, jedoch kein nachfolgender Wert vorlag. Wiesen Patientinnen mit einem verfügbaren Wert zu Baseline bis zum Datenschnitt keine Verschlechterung auf und lebten, erfolgte eine Zensur zum letzten beobachteten Zeitpunkt ohne Verschlechterung. Patientinnen ohne eine Verschlechterung zum Zeitpunkt des Datenschnitts, die verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Verstarben Patientinnen innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Erhebung, bei der eine Auswertung möglich war, wurden diese ebenfalls zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Veränderung zu Baseline</b> mittels MMRM-Analyse (supportive Darstellung in Anhang 4-G)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die patientenberichtete Morbidität bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DUO-E	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen sowie das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Analyse der patientenberichteten Morbidität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC erfolgte anhand adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip). Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotential für die patientenberichtete Morbidität wird insgesamt als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Rücklaufquoten**

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für die Fragebögen der patientenberichteten Morbidität bei Patientinnen mit dMMR-Status – Studie DUO-E (FAS)

Zeitpunkt	Anzahl erwarteter Fragebögen/Anzahl ausgewerteter Fragebögen Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>									
	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-EN24		EQ-5D-5L VAS		PGIS		PGIC	
	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49
Baseline	46/39 84,8	49/39 79,6	46/36 78,3	49/38 77,6	46/34 73,9	49/38 77,6	46/32 69,6	49/36 73,5	-	-
Woche 3	44/34 77,3	46/40 87,0	44/34 77,3	46/39 84,8	44/34 77,3	46/39 84,8	44/35 79,5	46/38 82,6	44/34 77,3	46/38 82,6
Woche 6	43/36 83,7	46/38 82,6	43/34 79,1	46/37 80,4	43/34 79,1	46/36 78,3	43/34 79,1	46/36 78,3	43/34 79,1	46/36 78,3
Woche 9	43/33 76,7	46/38 82,6	43/32 74,4	46/35 76,1	43/31 72,1	46/35 76,1	43/31 72,1	46/35 76,1	43/31 72,1	46/35 76,1
Woche 12	43/31 72,1	43/32 74,4	43/30 69,8	43/32 74,4	43/30 69,8	43/32 74,4	43/30 69,8	43/31 72,1	43/29 67,4	43/31 72,1
Woche 15	43/28 65,1	43/35 81,4	43/28 65,1	43/34 79,1	43/27 62,8	43/34 79,1	43/26 60,5	43/33 76,7	43/26 60,5	43/33 76,7
Woche 18	42/30 71,4	42/28 66,7	42/30 71,4	42/27 64,3	42/30 71,4	42/27 64,3	42/30 71,4	42/27 64,3	42/30 71,4	42/27 64,3
Woche 22	42/25 59,5	42/24 57,1	42/25 59,5	42/24 57,1	42/25 59,5	42/24 57,1	42/25 59,5	42/24 57,1	42/25 59,5	42/24 57,1
Woche 26	42/30 71,4	39/20 51,3	42/30 71,4	39/20 51,3	42/30 71,4	39/20 51,3	42/30 71,4	39/20 51,3	42/30 71,4	39/20 51,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Anzahl erwarteter Fragebögen/Anzahl ausgewerteter Fragebögen Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>									
	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-EN24		EQ-5D-5L VAS		PGIS		PGIC	
	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49
Woche 30	42/28 66,7	37/23 62,2	42/27 64,3	37/23 62,2	42/27 64,3	37/23 62,2	42/27 64,3	37/23 62,2	42/27 64,3	37/23 62,2
Woche 34	42/23 54,8	35/16 45,7	42/23 54,8	35/16 45,7	42/23 54,8	35/16 45,7	42/23 54,8	35/16 45,7	42/23 54,8	35/16 45,7
Woche 38	42/25 59,5	33/18 54,5	42/24 57,1	33/18 54,5	42/23 54,8	33/18 54,5	42/24 57,1	33/18 54,5	42/24 57,1	33/18 54,5
Woche 42	41/25 61,0	32/17 53,1	41/25 61,0	32/17 53,1	41/25 61,0	32/17 53,1	41/24 58,5	32/17 53,1	41/24 58,5	32/17 53,1
Woche 46	40/24 60,0	32/19 59,4	40/24 60,0	32/19 59,4	40/24 60,0	32/19 59,4	40/24 60,0	32/19 59,4	40/24 60,0	32/18 56,3
Woche 50	38/23 60,5	30/17 56,7	38/23 60,5	30/17 56,7	38/23 60,5	30/16 53,3	38/22 57,9	30/16 53,3	38/22 57,9	30/16 53,3
Woche 54	38/21 55,3	29/11 37,9	38/20 52,6	29/11 37,9	38/20 52,6	29/11 37,9	38/20 52,6	29/11 37,9	38/20 52,6	29/11 37,9
Woche 58	37/18 48,6	26/12 46,2	37/18 48,6	26/12 46,2	37/18 48,6	26/12 46,2	37/18 48,6	26/11 42,3	37/18 48,6	26/11 42,3
Woche 62	36/17 47,2	21/10 47,6	36/17 47,2	21/10 47,6	36/17 47,2	21/10 47,6	36/17 47,2	21/10 47,6	36/17 47,2	21/10 47,6
Woche 66	33/14 42,4	20/9 45,0	33/14 42,4	20/9 45,0	33/14 42,4	20/9 45,0	33/14 42,4	20/9 45,0	33/14 42,4	20/9 45,0
Woche 70	29/16 55,2	16/7 43,8	29/15 51,7	16/7 43,8	29/15 51,7	16/7 43,8	29/15 51,8	16/7 43,8	29/15 51,7	16/7 43,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Anzahl erwarteter Fragebögen/Anzahl ausgewerteter Fragebögen Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>									
	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-EN24		EQ-5D-5L VAS		PGIS		PGIC	
	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49
Woche 74	27/18 66,7	15/8 53,3	27/18 66,7	15/8 53,3	27/18 66,7	15/8 53,3	27/18 66,7	15/8 53,3	27/18 66,7	15/8 53,3
Woche 78	25/15 60,0	14/8 57,1	25/15 60,0	14/8 57,1	25/15 60,0	14/8 57,1	25/15 60,0	14/8 57,1	25/15 60,0	14/8 57,1
Woche 82	19/11 57,9	12/7 58,3	19/11 57,9	12/7 58,3	19/11 57,9	12/7 58,3	19/11 57,9	12/7 58,3	19/11 57,9	12/7 58,3
Woche 86	18/9 50,0	11/6 54,5	18/9 50,0	11/6 54,5	18/9 50,0	11/6 54,5	18/9 50,0	11/6 54,5	18/9 50,0	11/6 54,5
Woche 90	16/7 43,8	9/4 44,4	16/7 43,8	9/4 44,4	16/7 43,8	9/4 44,4	16/7 43,8	9/4 44,4	16/7 43,8	9/4 44,4
Woche 94	15/9 60,0	8/3 37,5	15/9 60,0	8/3 37,5	15/9 60,0	8/3 37,5	15/9 60,0	8/3 37,5	15/9 60,0	8/3 37,5
Woche 98	14/6 42,9	6/3 50,0	14/6 42,9	6/3 50,0	14/6 42,9	6/3 50,0	14/6 42,9	6/3 50,0	14/6 42,9	6/3 50,0
Woche 102	11/7 63,6	5/2 40,0	11/6 54,5	5/2 40,0	11/6 54,5	5/2 40,0	11/6 54,5	5/2 40,0	11/6 54,5	5/2 40,0
Woche 106	9/5 55,6	3/2 66,7	9/4 44,4	3/2 66,7	9/4 44,4	3/2 66,7	9/4 44,4	3/2 66,7	9/4 44,4	3/2 66,7
Woche 110	6/4 66,7	3/2 66,7	6/4 66,7	3/2 66,7	6/4 66,7	3/2 66,7	6/4 66,7	3/2 66,7	6/4 66,7	3/2 66,7
Woche 114	6/2 33,3	3/2 66,7	6/2 33,3	3/2 66,7	6/2 33,3	3/2 66,7	6/2 33,3	3/2 66,7	6/2 33,3	3/2 66,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Anzahl erwarteter Fragebögen/Anzahl ausgewerteter Fragebögen Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>									
	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-EN24		EQ-5D-5L VAS		PGIS		PGIC	
	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49	Durvalu- mab+CTx N=46	CTx N=49
Woche 118	5/3 60,0	3/2 66,7	5/3 60,0	3/2 66,7	5/3 60,0	3/2 66,7	5/3 60,0	3/2 66,7	5/3 60,0	3/2 66,7
Woche 122	4/2 50,0	1/0 0,0	4/2 50,0	1/0 0,0	4/2 50,0	1/0 0,0	4/2 50,0	1/0 0,0	4/2 50,0	1/0 0,0
Woche 126	2/2 100,0	1/0 0,0	2/2 100,0	1/0 0,0	2/2 100,0	1/0 0,0	2/2 100,0	1/0 0,0	2/2 100,0	1/0 0,0
Woche 130	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA
Woche 134	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA	2/2 100,0	0/0 NA
Woche 138	1/0 0,0	0/0 NA	1/0 0,0	0/0 NA	1/0 0,0	0/0 NA	1/0 0,0	0/0 NA	1/0 0,0	0/0 NA

Quelle: [10].

Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1).

a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, deren Fragebogen auswertbar war, geteilt durch die Gesamtzahl der erwarteten Fragebögen berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-28 zeigt die Rücklaufquoten für die patientenberichtete Morbidität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC bei Patientinnen mit dMMR-Status (FAS) der Studie DUO-E. Die Rücklaufquote lag im Durvalumab+CTx-Arm für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS und PGIS bis einschließlich Woche zwölf über 70,0%. Für den PGIC Fragebogen lag die Rücklaufquote im Durvalumab+CTx-Arm bis einschließlich Woche neun über 70,0%. Im CTx-Arm fiel die Rücklaufquote für alle Fragebögen ab Woche 18 unter 70,0%.

### Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS und PGIC für Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>					
Fatigue	30 (65,2)	1,7 [0,8; 2,7]	34 (69,4)	1,3 [0,8; 2,0]	0,78 [0,47; 1,30] 0,3697
Übelkeit und Erbrechen	24 (52,2)	4,1 [1,4; 6,9]	23 (46,9)	3,5 [1,5; 9,6]	1,01 [0,55; 1,88] 0,9619
Schmerzen	24 (52,2)	2,4 [1,3; 6,9]	24 (49,0)	4,2 [1,3; 7,9]	1,06 [0,58; 1,96] 0,8294
Dyspnoe	22 (47,8)	3,5 [1,5; 17,0]	23 (46,9)	3,4 [1,4; 6,0]	0,90 [0,49; 1,63] 0,7411
Schlaflosigkeit	26 (56,5)	2,7 [1,4; 9,6]	22 (44,9)	4,0 [2,1; 12,8]	1,25 [0,68; 2,29] 0,4541
Appetitverlust	22 (47,8)	3,5 [2,0; NE]	28 (57,1)	2,8 [1,4; 5,1]	0,66 [0,36; 1,19] 0,1767
Verstopfung	27 (58,7)	2,7 [1,3; 5,9]	29 (59,2)	2,2 [1,4; 3,5]	0,82 [0,46; 1,44] 0,5004
Diarrhö	23 (50,0)	4,1 [2,1; 13,3]	24 (49,0)	3,5 [2,0; 7,9]	0,87 [0,47; 1,60] 0,6681
Finanzielle Schwierigkeiten	19 (41,3)	11,5 [1,4; NE]	15 (30,6)	11,6 [4,4; NE]	1,53 [0,76; 3,17] 0,2426

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>					
Lymphödem	28 (60,9)	2,9 [1,3; 4,2]	27 (55,1)	1,5 [0,8; 2,9]	0,94 [0,53; 1,66] 0,8506
Urologische Symptome	18 (39,1)	3,6 [1,6; NE]	18 (36,7)	6,0 [2,0; NE]	1,02 [0,51; 2,00] 0,9669
Gastrointestinale Symptome	18 (39,1)	5,9 [2,1; NE]	23 (46,9)	2,9 [1,4; 14,2]	0,66 [0,34; 1,28] 0,2357
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	28 (60,9)	1,0 [0,8; 1,5]	28 (57,1)	0,8 [0,7; 2,1]	0,80 [0,45; 1,41] 0,4914
Sexuelle/vaginale Probleme	2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	1 (2,0)	0,7 [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Rücken- und Beckenschmerzen	17 (37,0)	9,8 [2,8; NE]	21 (42,9)	2,9 [2,0; 12,4]	0,70 [0,35; 1,36] 0,2935
Kribbeln/Taubheits- gefühl	28 (60,9)	1,4 [0,8; 2,9]	33 (67,3)	1,4 [0,8; 2,1]	0,71 [0,41; 1,22] 0,2388
Muskulärer Schmerz	23 (50,0)	2,1 [1,0; 4,1]	29 (59,2)	1,3 [0,8; 2,2]	0,67 [0,37; 1,19] 0,1937
Haarausfall	33 (71,7)	0,7 [0,7; 0,8]	34 (69,4)	0,7 [0,7; 0,8]	0,86 [0,50; 1,46] 0,7665
Geschmacksverände- rung	24 (52,2)	2,0 [0,9; 2,9]	31 (63,3)	2,0 [1,3; 2,8]	0,82 [0,47; 1,42] 0,4886
<b>EQ-5D-5L</b>					
VAS	20 (43,5)	3,5 [1,3; 14,5]	18 (36,7)	6,0 [1,4; NE]	1,29 [0,66; 2,53] 0,4363
<b>Patientenberichtete Schwere der Krankheitslast</b>					
PGIS	20 (43,5)	1,4 [0,8; 15,2]	24 (49,0)	1,5 [1,4; 5,1]	1,00 [0,53; 1,87] 0,9966

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands</b>					
PGIC	7 (15,2)	NE [NE; NE]	11 (22,4)	NE [NE; NE]	0,43 [0,14; 1,24] 0,1245
<p>Quelle: [10].            Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1).            a: Anzahl analysierter Patientinnen.            b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.            c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.            d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus und der Region. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.            e: Der p-Wert wurde mittels eines für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

### ***EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome***

Die Ereigniszeitanalysen bezüglich der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigten bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-13 dargestellt.

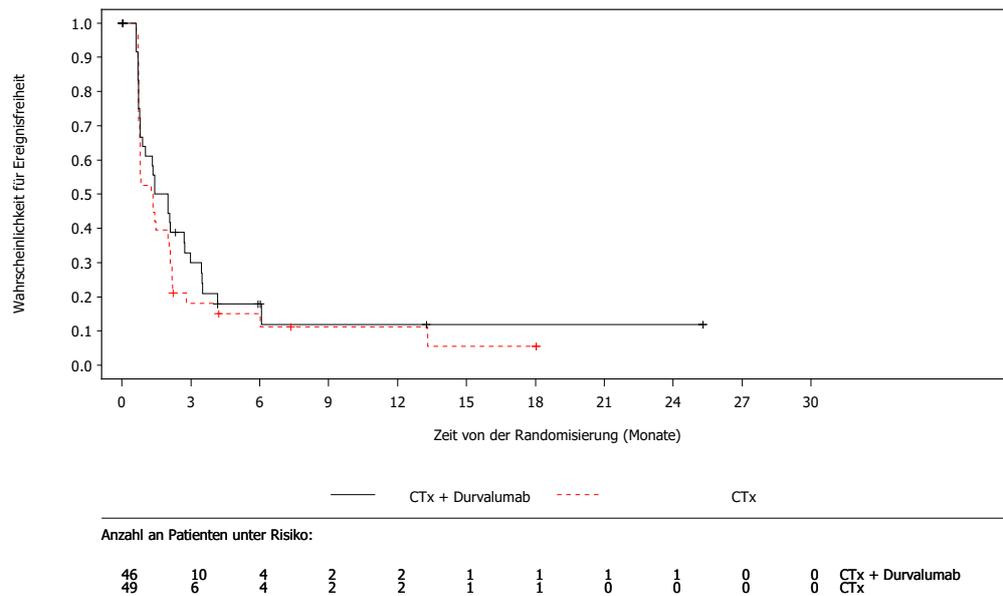


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Fatigue bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

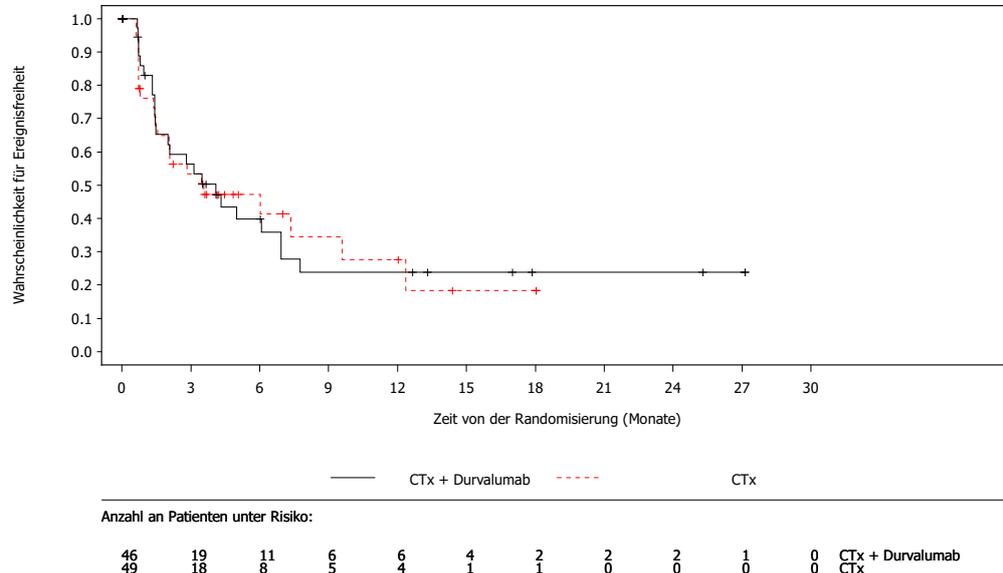


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Übelkeit und Erbrechen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

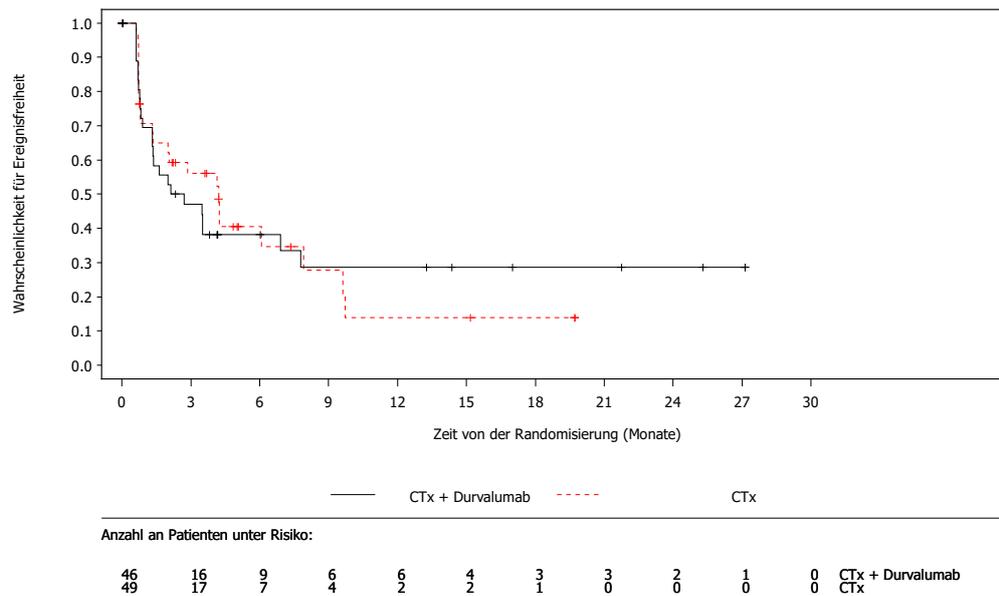


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Schmerzen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

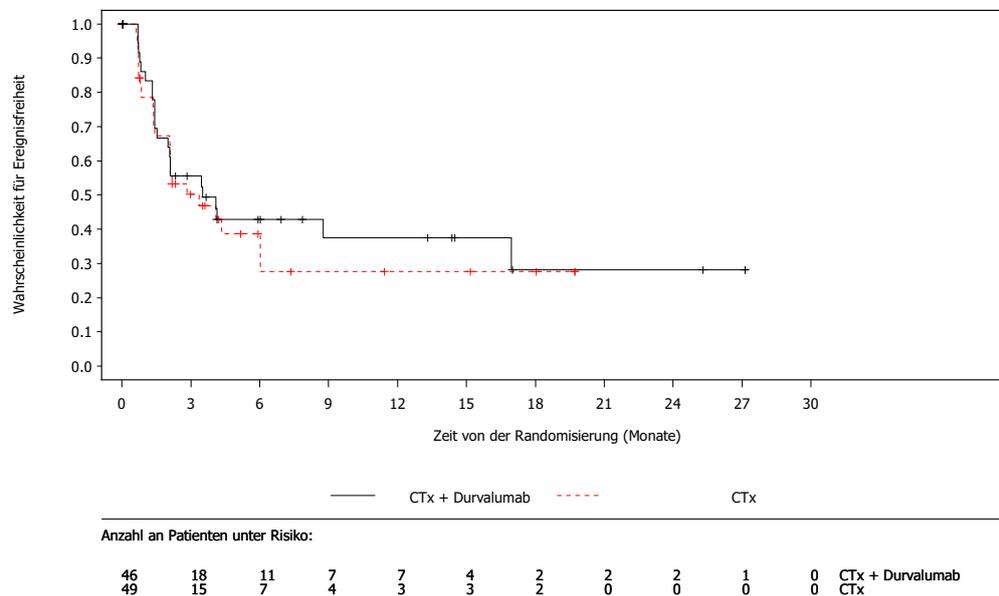


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Dyspnoe bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

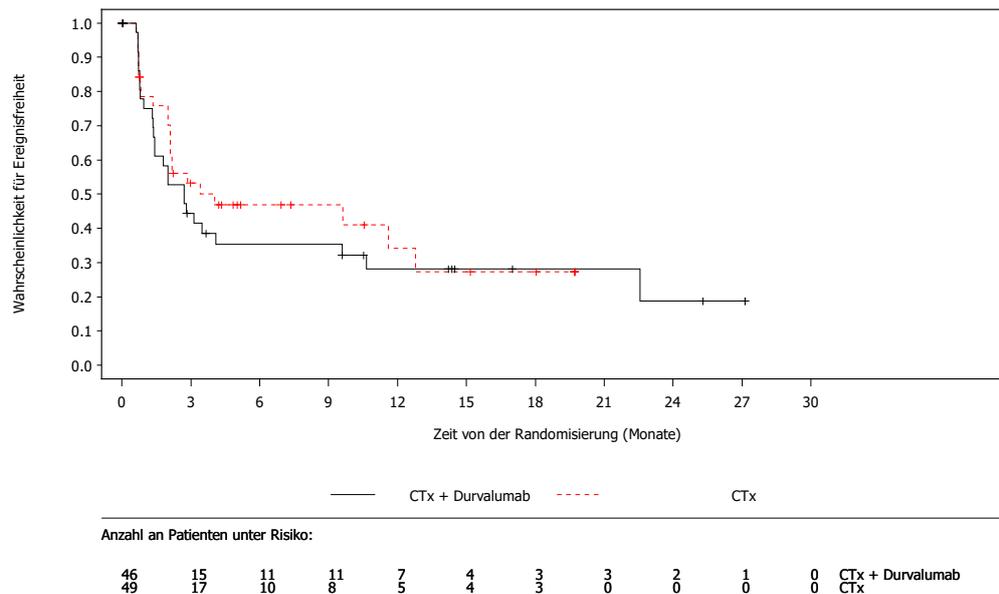


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Schlaflosigkeit bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

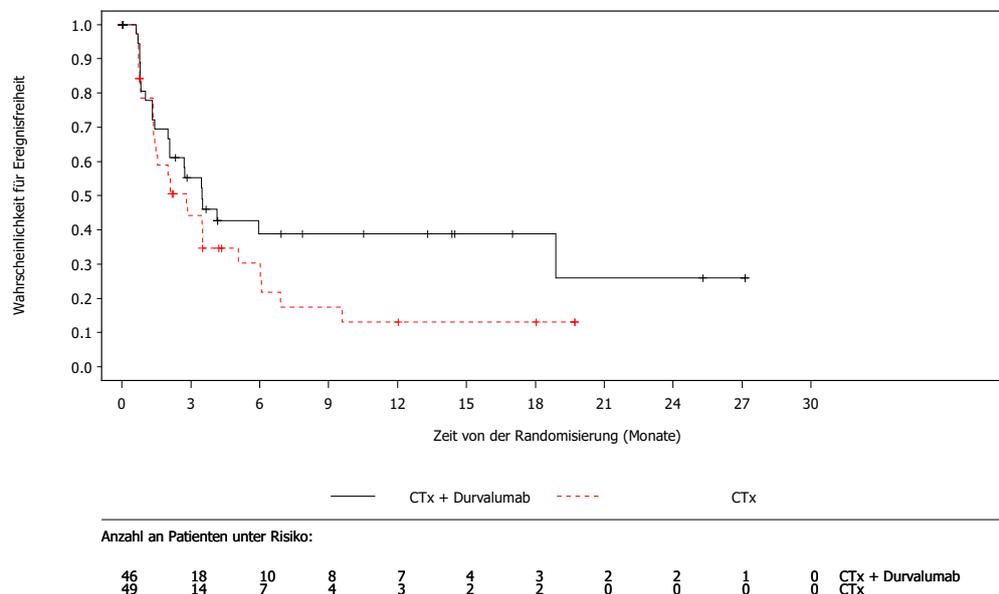


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Appetitverlust bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

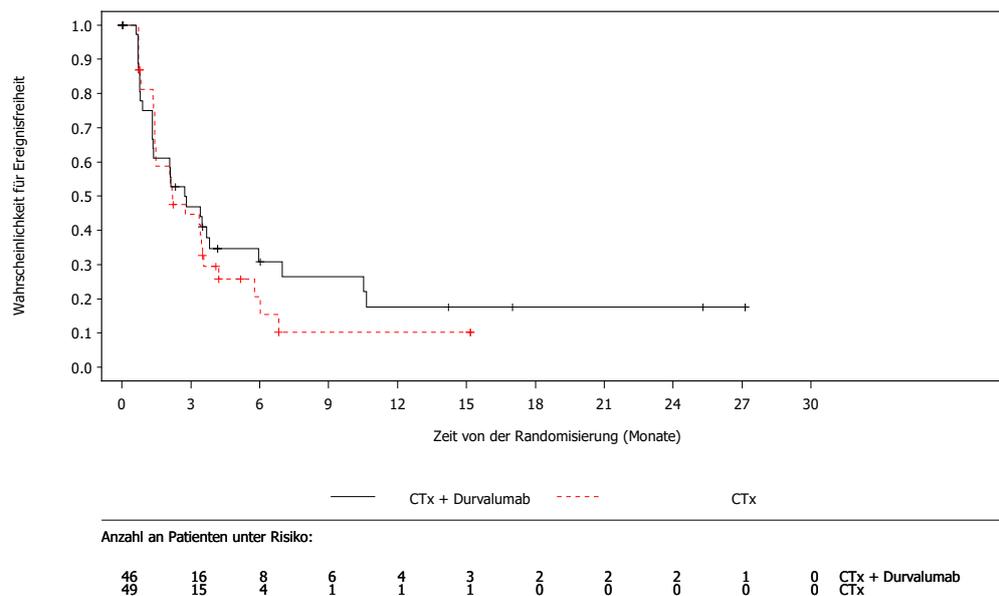


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Verstopfung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

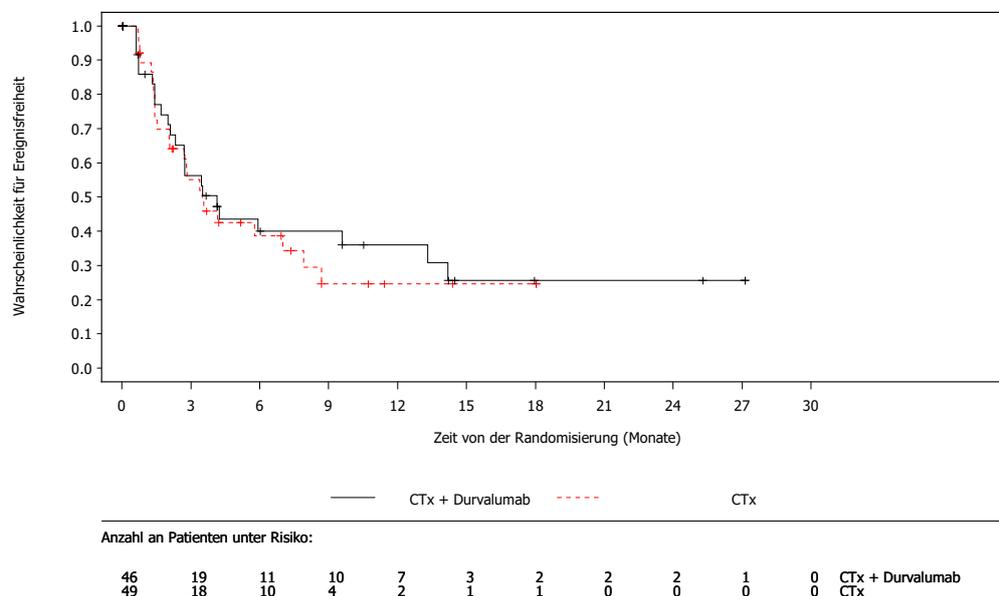


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Diarrhö bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

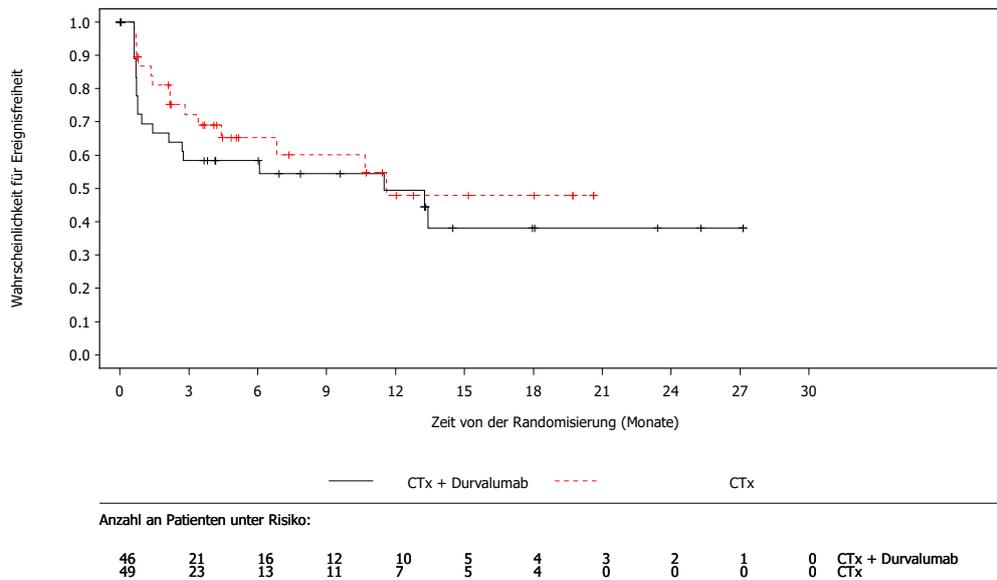


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Finanzielle Schwierigkeiten bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome**

Die Ereigniszeitanalysen bezüglich der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-23 dargestellt.

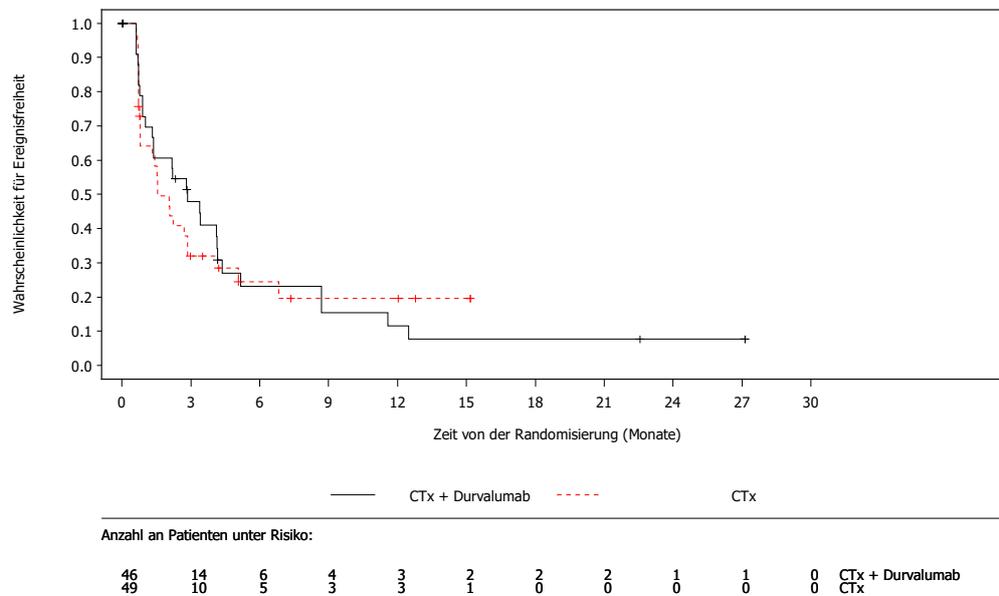


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Lymphödem bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

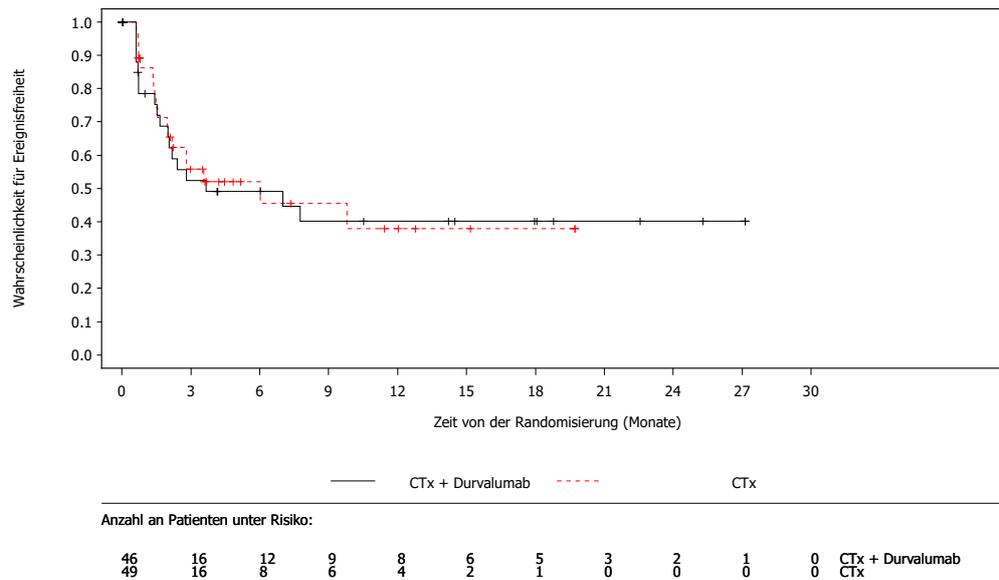


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Urologische Symptome bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

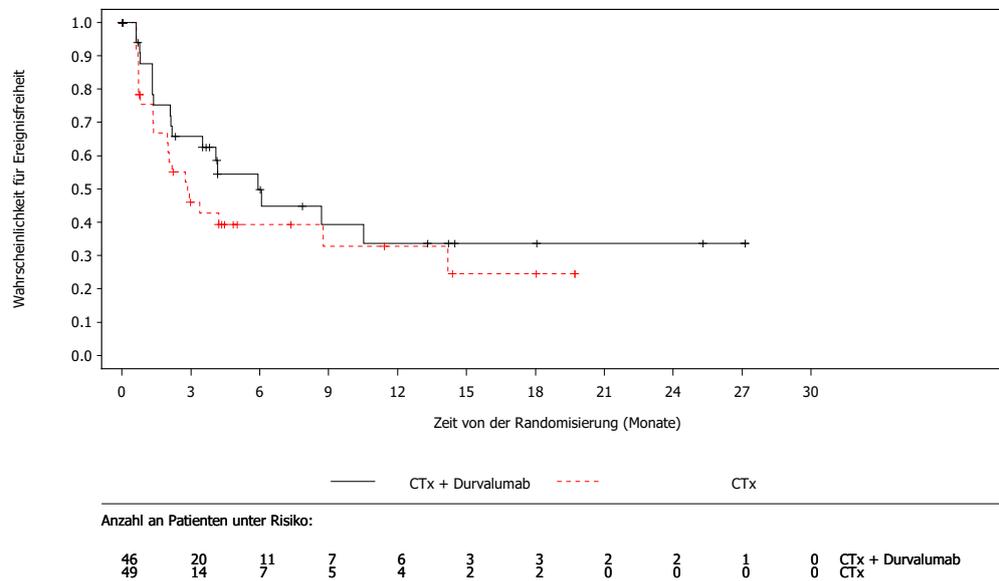


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Gastrointestinale Symptome bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

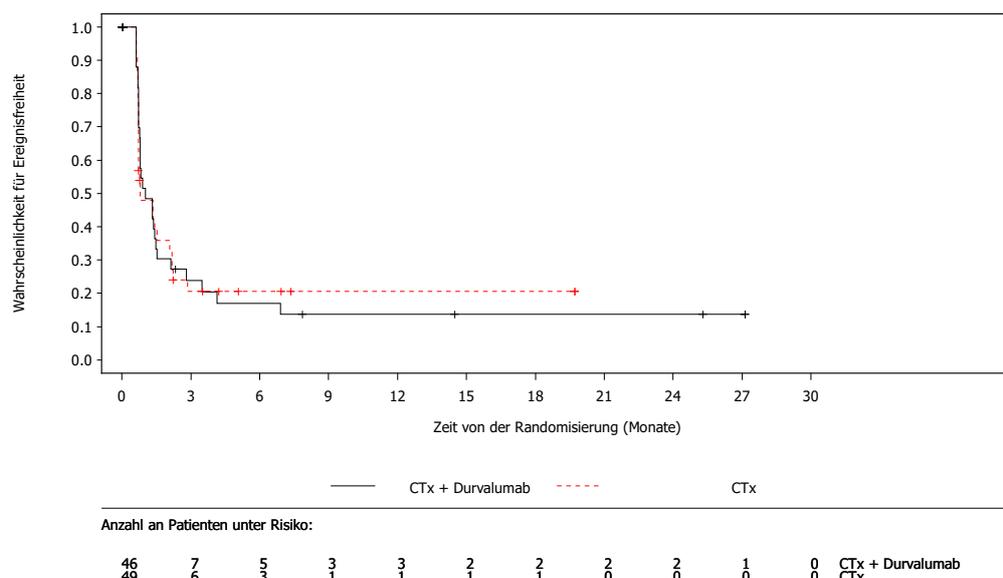


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Eingeschränkte Körperwahrnehmung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

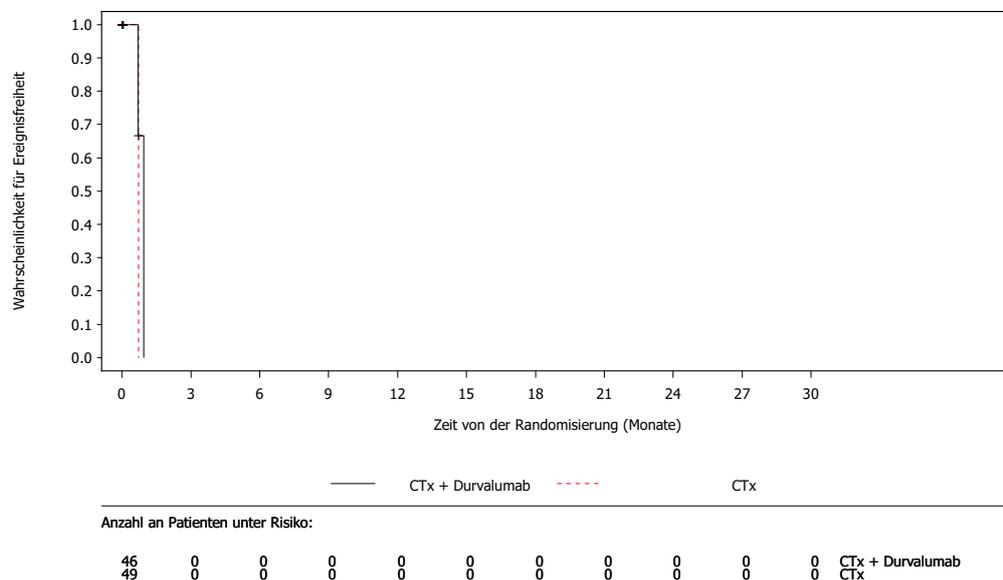


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelle/vaginale Probleme bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

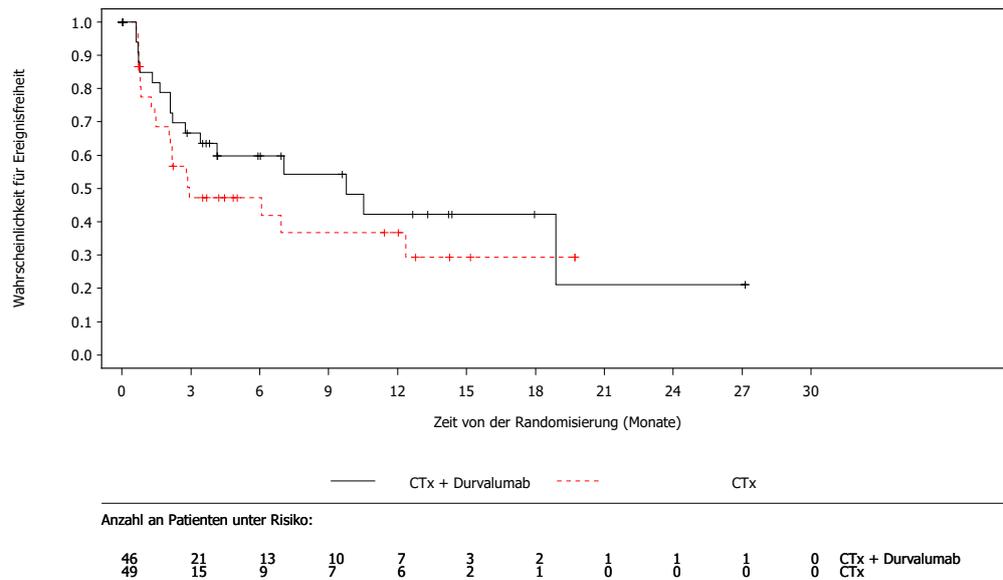


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Rücken- und Beckenschmerzen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

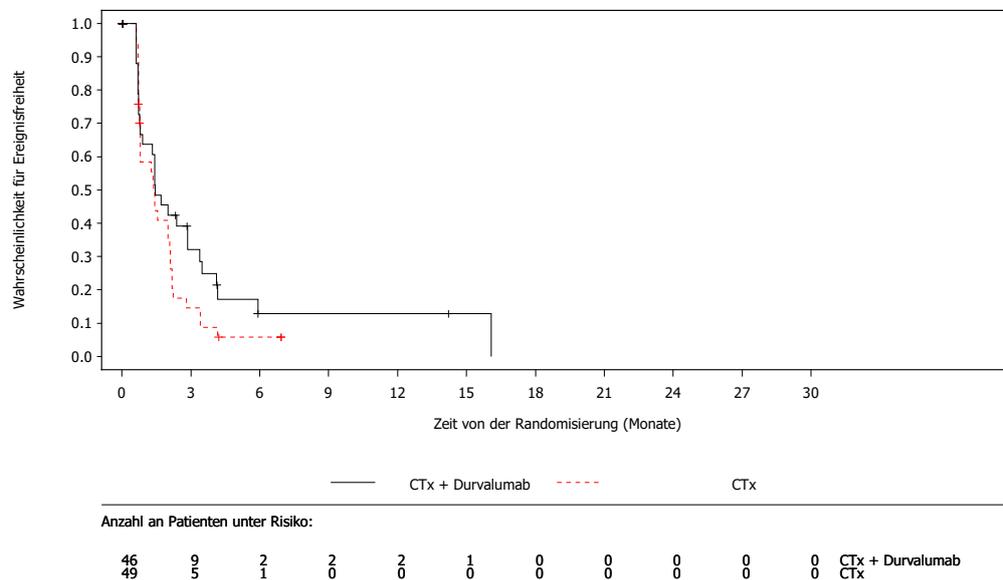


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Kribbeln/Taubheitsgefühl bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

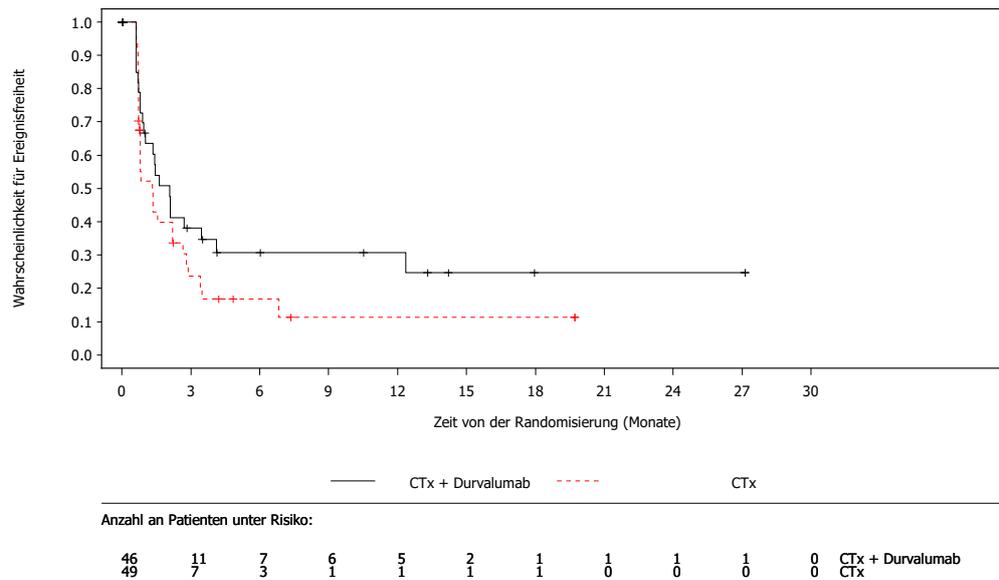


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Muskulärer Schmerz bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

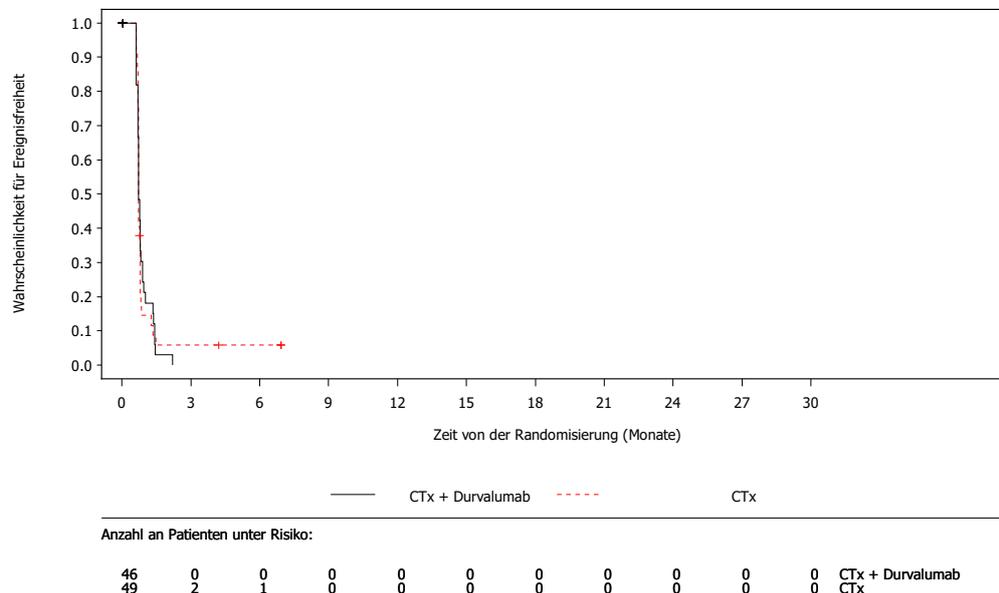


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Haarausfall bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

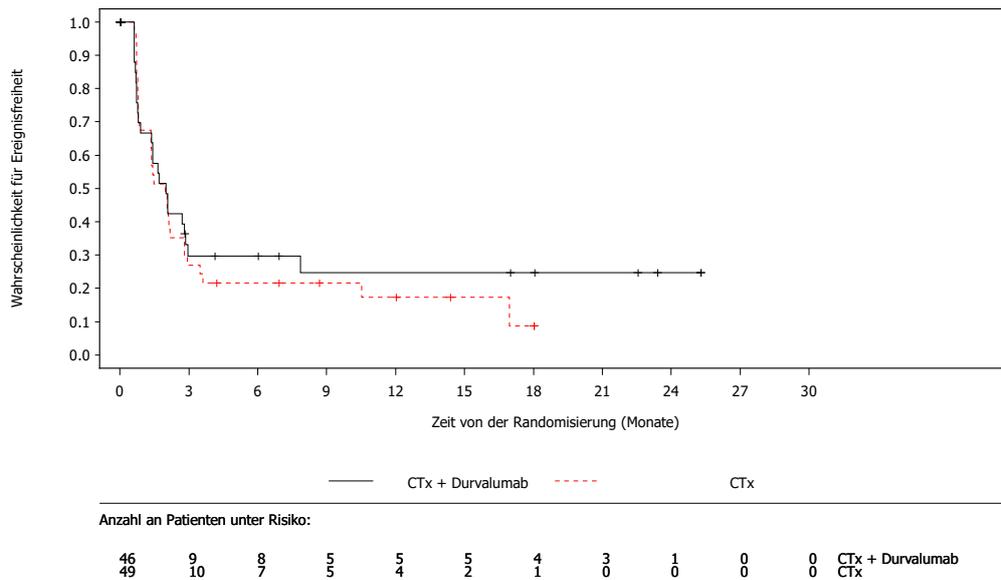


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Geschmacksveränderung bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**EQ-5D-5L VAS**

Die Ereigniszeitanalysen bezüglich der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS zeigte bei Patientinnen mit dMMR-Status keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24 dargestellt.

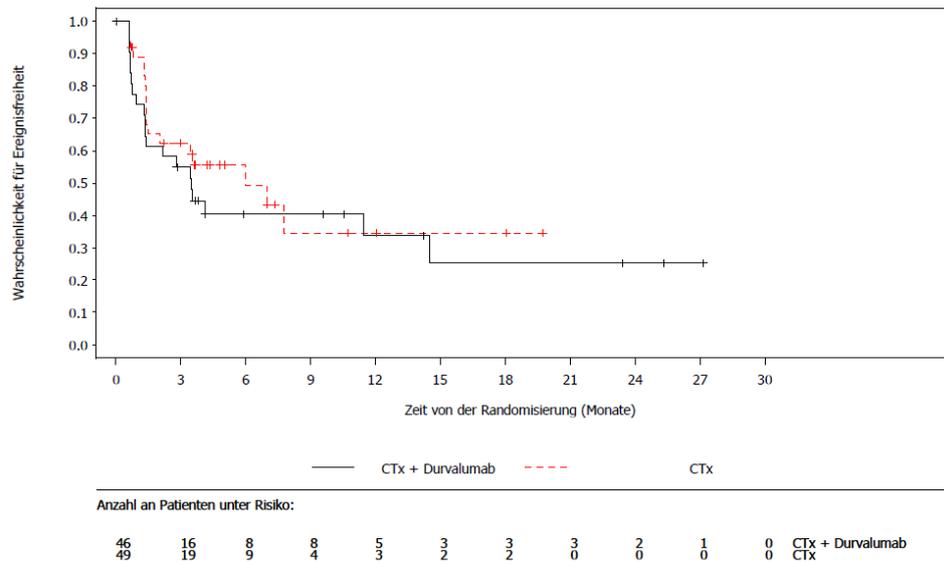


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Patientenberichtete Schwere der Krankheitslast – PGIS**

Die Ereigniszeitanalyse bezüglich der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-25 dargestellt.

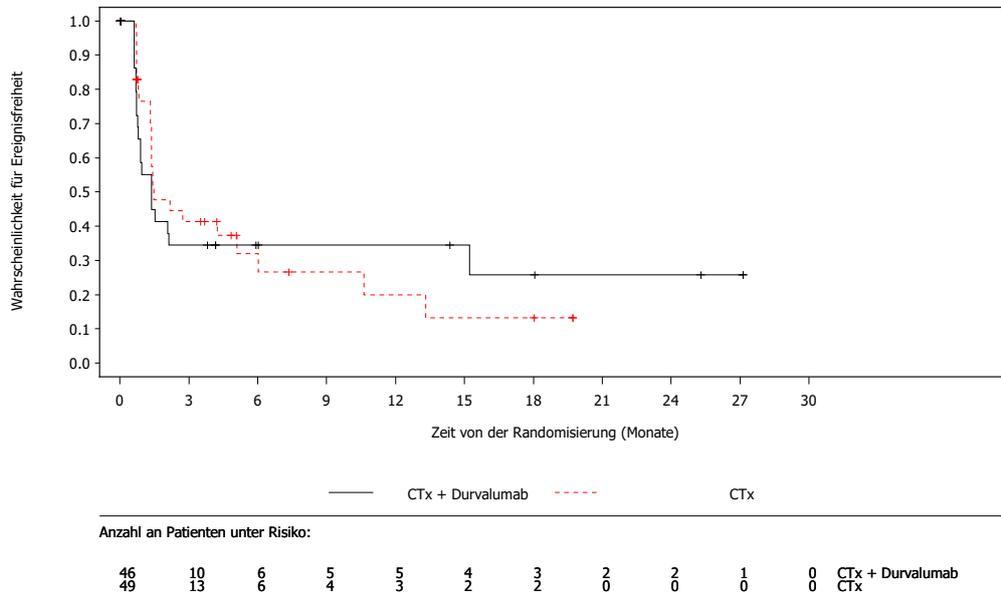


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands – PGIC

Die Ereigniszeitanalyse bezüglich der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIC Fragebogens zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-26 dargestellt.

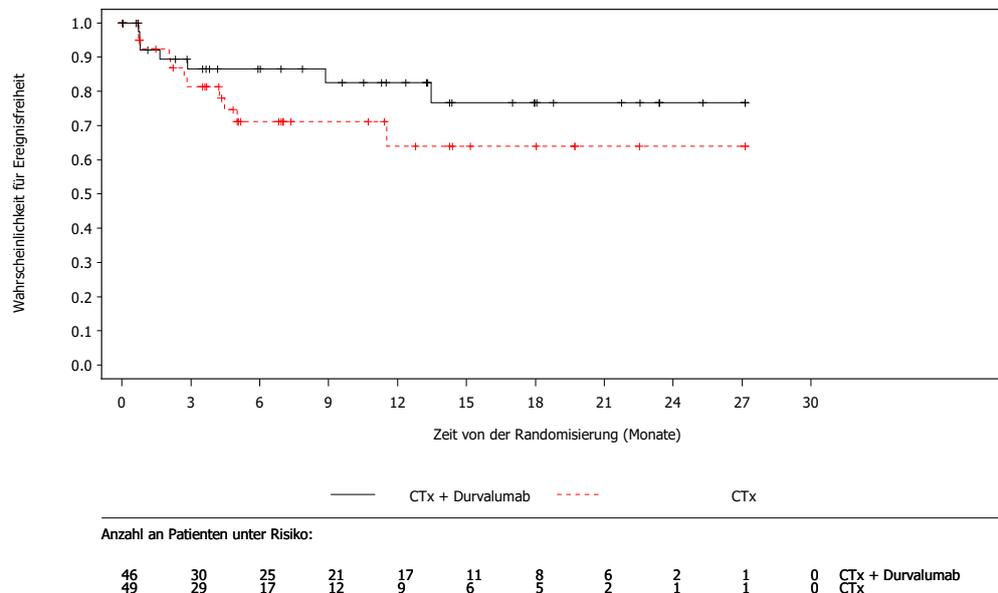


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIC Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung**

Tabelle 4-30: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DUO-E	<p><b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität [34-36, 39]. Er enthält insgesamt 30 Fragen und liefert in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität fünf Funktionsskalen (Körperfunktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Die Patient:innen bewerten die Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, welcher von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden kann.</p> <p><b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-EN24 ist ein speziell für das Endometriumkarzinom entwickeltes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30, das in der Erkrankung validiert und bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als valide und patientenrelevant eingestuft wurde [39-41].</p> <p>Mit diesem im Jahr 2011 entwickelten Instrument sollen die erkrankungsspezifischen Symptome und Funktionen erfasst werden. Für die Nutzenbewertung werden die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die drei Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 umfassen sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und sexuellen Genuss.</p> <p>Die Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens wurde bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2.2 beschrieben.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DUO-E	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen sowie das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüfarzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfolgte anhand adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip), analysiert. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotential für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Rücklaufquoten

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt.

### Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>					
Allgemeine Lebensqualität/Gesund- heitszustand	24 (52,2)	2,4 [0,8; 11,4]	28 (57,1)	2,0 [1,3; 3,4]	0,74 [0,42; 1,30] 0,3181
Körperfunktion	21 (45,7)	5,0 [2,1; NE]	30 (61,2)	1,5 [1,3; 4,2]	<b>0,46</b> <b>[0,25; 0,83]</b> <b>0,0110</b>

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =46)		CTx (N <sup>a</sup> =49)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert
Rollenfunktion	29 (63,0)	2,1 [1,4; 2,7]	29 (59,2)	1,5 [0,7; 2,2]	0,86 [0,50; 1,46] 0,6558
Emotionale Funktion	18 (39,1)	8,7 [4,2; NE]	20 (40,8)	4,2 [2,0; NE]	0,71 [0,37; 1,37] 0,3236
Kognitive Funktion	25 (54,3)	2,1 [0,9; 4,1]	28 (57,1)	2,1 [1,4; 3,5]	0,91 [0,52; 1,59] 0,7691
Soziale Funktion	26 (56,5)	1,5 [1,0; 2,8]	22 (44,9)	2,7 [1,4; NE]	1,46 [0,80; 2,69] 0,2079
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>					
Sexuelles Interesse	11 (23,9)	NE [NE; NE]	12 (24,5)	NE [NE; NE]	0,93 [0,39; 2,19] 0,8528
Sexuelle Aktivität	9 (19,6)	NE [NE; NE]	6 (12,2)	NE [NE; NE]	1,08 [0,36; 3,38] 0,8830
Sexuelles Vergnügen	2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<p>Quelle: [10].  Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1).  a: Anzahl analysierter Patientinnen.  b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.  c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.  d: Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Die Analyse erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des Krankheitsstatus und der Region. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.  e: Der p-Wert wurde mittels eines für den Krankheitsstatus und die Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

### ***EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen***

Die Ereigniszeitanalysen der Skala Körperfunktion zeigte bei Patientinnen mit dMMR-Status einen signifikanten Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx. Keine der anderen Funktionsskalen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-32). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-32 dargestellt.

Unter Durvalumab+CTx trat für 45,7% (21/46) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 61,2% (30/49) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Körperfunktion ein. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug im Durvalumab+CTx-Arm 5,0 Monate und im CTx-Arm 1,5 Monate. Unter Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 54% verringert (HR [95%-KI]: 0,46 [0,25; 0,83]; p=0,0110) (Tabelle 4-32). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-28 dargestellt.

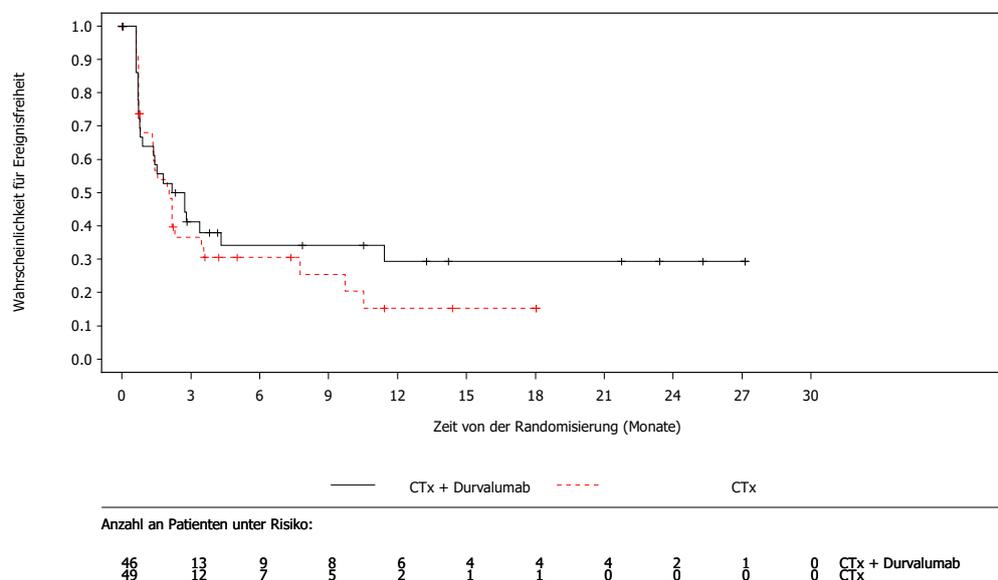


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

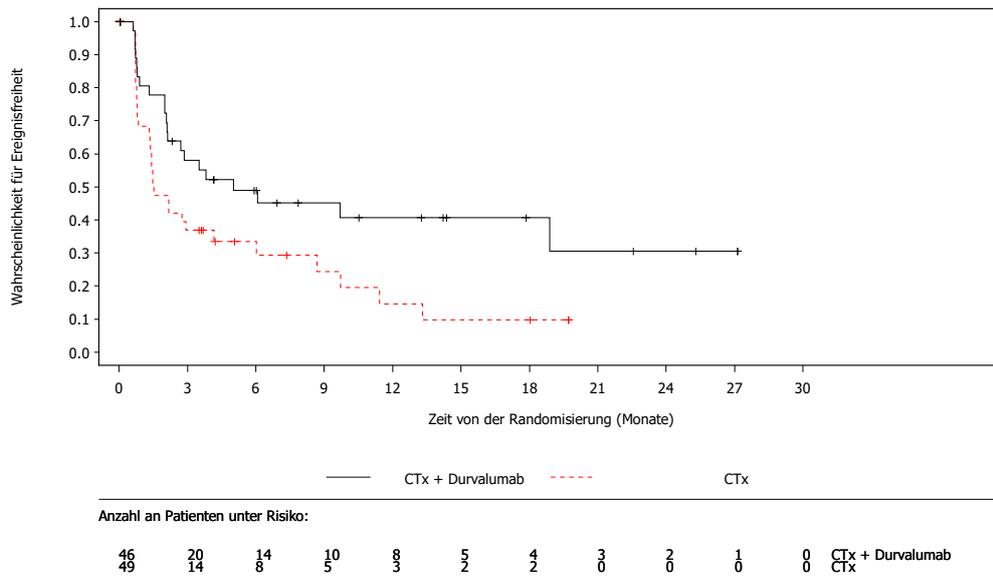


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Körperfunktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

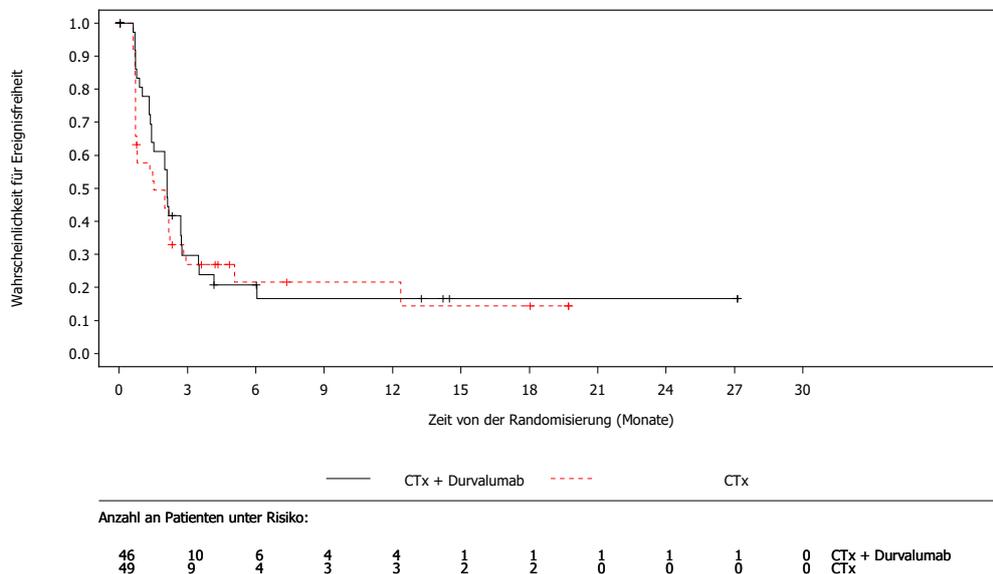


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Rollenfunktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

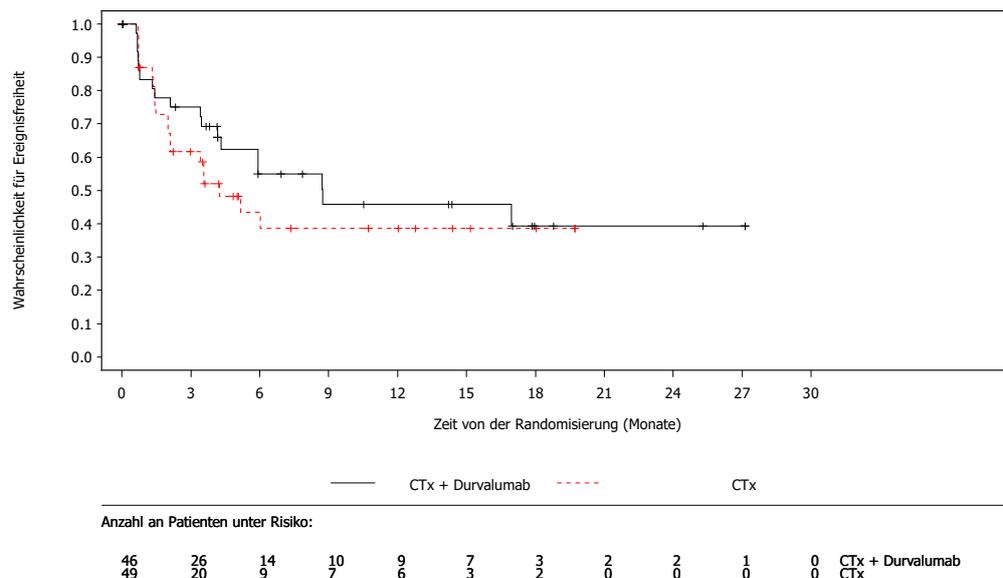


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Emotionale Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

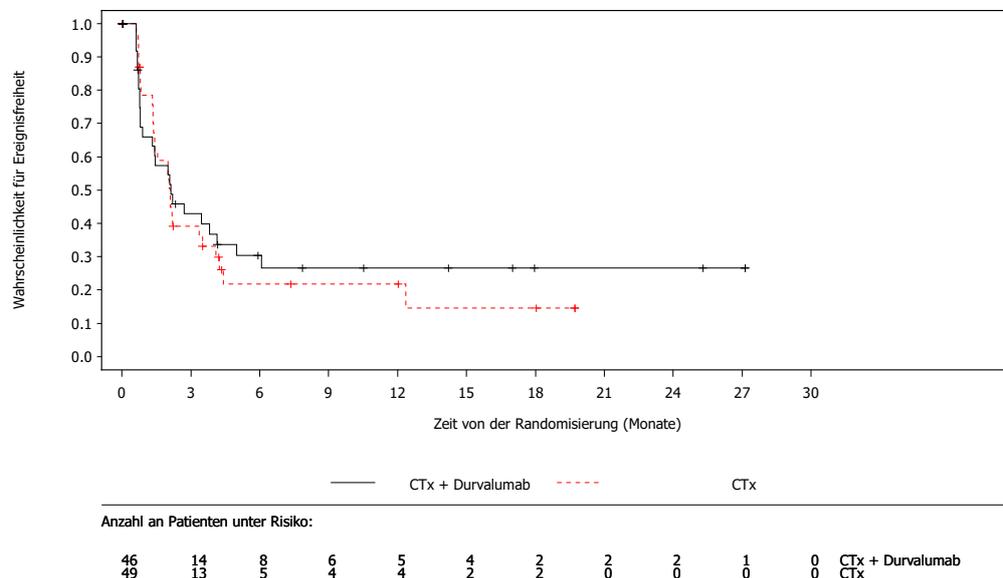


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Kognitive Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

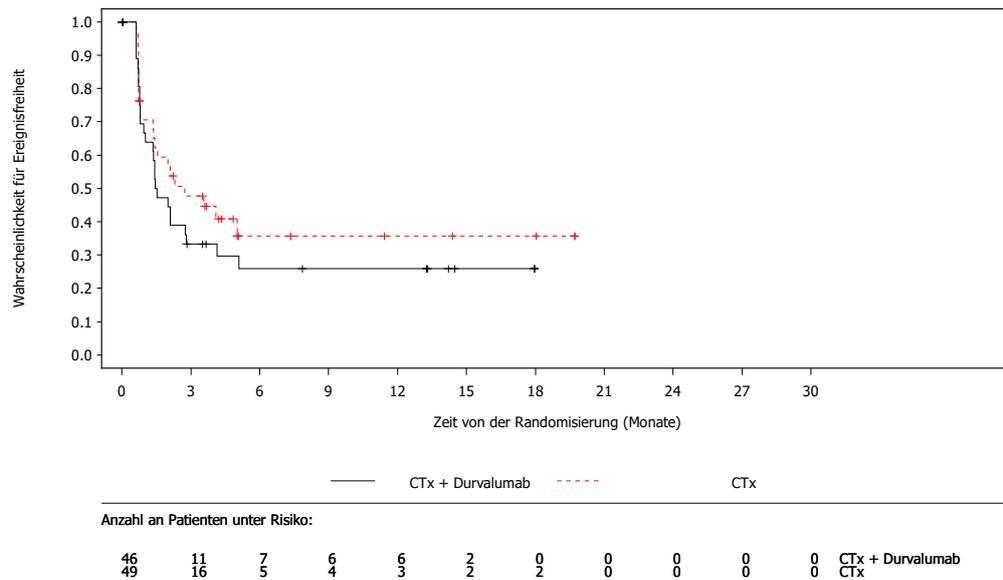


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens – Soziale Funktion bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)  
Quelle: [10].

Alle verwendeten Quellen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen**

Die Ereigniszeitanalysen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens zeigten bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-32). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-35 dargestellt.

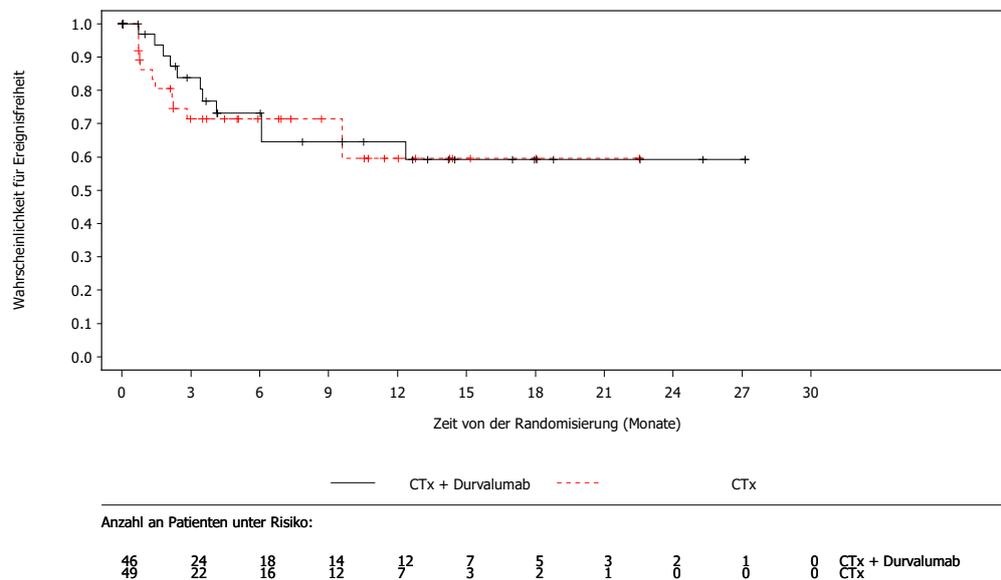


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelles Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

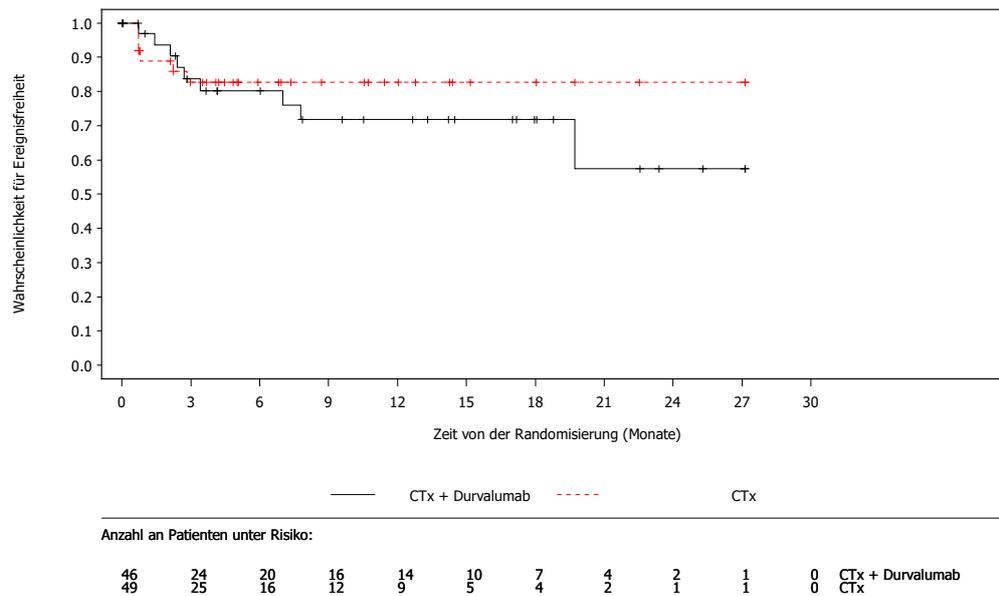


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelle Aktivität bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

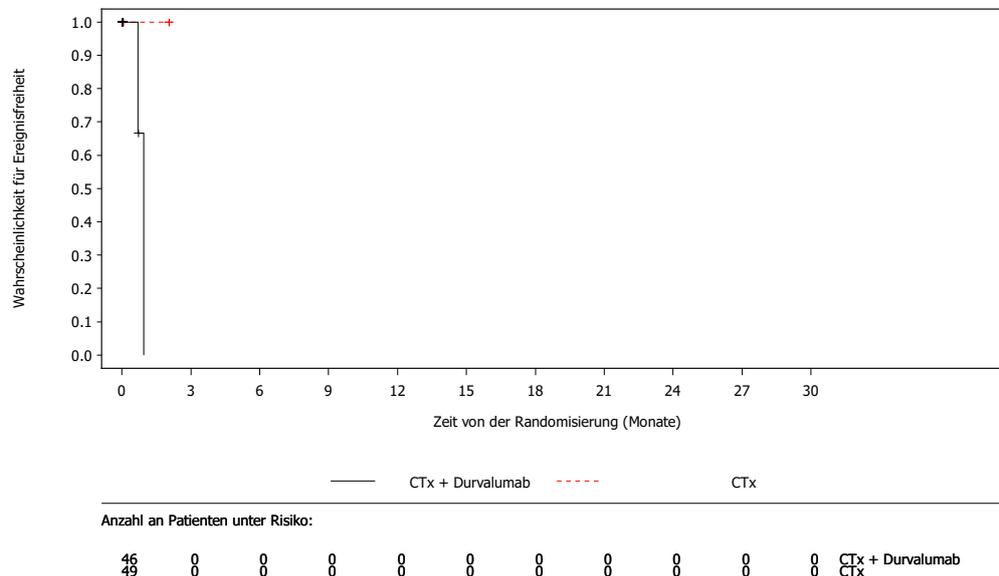


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens – Sexuelles Vergnügen bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (FAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit

##### 4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-33: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DUO-E	<p data-bbox="352 441 647 481"><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p data-bbox="352 488 475 517"><u>Definition:</u></p> <p data-bbox="352 524 1394 707">Ein UE ist das Auftreten eines unerwünschten medizinischen Ereignisses bei einer Patient:in, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p data-bbox="352 714 469 743"><u>Erhebung:</u></p> <p data-bbox="352 750 1394 1090">Die Erhebung der SUE wurde im Rahmen der Studie DUO-E im Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung über die gesamte Dauer der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungsphase (90 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/Placebo bzw. 30 Tage nach der letzten Dosis Olaparib/Placebo für Olaparib) durchgeführt. Alle anderen UE wurden im Zeitraum ab Tag eins des Zyklus eins (Beginn der Chemotherapie) bis einschließlich der Nachbeobachtungsphase erhoben. Die Zusammenfassungen der UE basieren, sofern nicht anders angegeben, auf behandlungsbedingten UE bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie nach Beenden der Studienbehandlung oder bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase, je nach dem, was zuerst eintrat. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse sowie Verschlechterungen von Laborparametern, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE/SUE erfasst werden [21].</p> <p data-bbox="352 1097 1394 1312">Die Relevanz von UE wird durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) unterstrichen [53, 54]. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE in der Studie DUO-E erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) (Version 25.1) und den allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad (Version 5.0).</p> <p data-bbox="352 1319 453 1348"><u>Analyse:</u></p> <p data-bbox="352 1355 1394 1420">Im vorliegenden Dossier werden aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und damit auch Beobachtungszeiten Ereignisanalysen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul data-bbox="405 1426 1394 1825" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="405 1426 584 1456">• Jegliche UE</li> <li data-bbox="405 1462 887 1491">• Jegliche schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li data-bbox="405 1498 842 1527">• Jegliche schwerwiegende UE (SUE)</li> <li data-bbox="405 1534 1107 1563">• Therapieabbrüche aufgrund von UE (min. eine Komponente)</li> <li data-bbox="405 1570 1394 1635">• UESI (Gesamtraten, schwer (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), schwerwiegend unabhängig von ihrer Häufigkeit)</li> <li data-bbox="405 1641 1394 1738">• UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Es wurde für UE die konservativere Schwelle gewählt.</li> <li data-bbox="405 1744 1394 1825">• UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) dargestellt nach Kategorie</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Des Weiteren werden diejenigen UE nach SOC und PT deskriptiv (Anzahl, Anteil) dargestellt, die zu einem Therapieabbruch bei mindestens einer Komponente geführt haben.</p> <p>Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Führt zum Tod</li> <li>• Ist unmittelbar lebensbedrohlich</li> <li>• Erfordert eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung</li> <li>• Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit</li> <li>• Ist eine angeborene Anomalie oder Geburtsfehler</li> <li>• Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patientin gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern</li> </ul> <p>Als UESI waren die folgenden UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Durvalumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignisse mit einem potenziell inflammatorischen oder immunvermittelten Mechanismus, die eine engmaschigere Beobachtung oder Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und/oder Hormonersatztherapie erfordern können. Dazu gehören unter anderem Pneumonitis, hepatische Ereignisse, Diarrhöe/Kolitis, Darmperforation, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I, Hyperthyreose, Hypophysitis, Hypothyreose, Thyreoiditis, renale Ereignisse, Dermatitis/Hautausschlag, pankreatische Ereignisse, Myokarditis, Myasthenia gravis, Guillain-Barre-Syndrom, Myositis, Infusions-/Hypersensitivitätsreaktionen und andere seltene/verschiedene Ereignisse.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat, wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.</p>
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse bei Patientinnen mit dMMR-Status in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DUO-E	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Verblindung der Patientinnen und des Studienpersonals gegenüber der Intervention wird gewährleistet, indem Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt werden. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüfärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Analysen für den Endpunkt UE erfolgte anhand adäquater Methoden auf Basis des SAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status, die eine beliebige Anzahl an Dosen der Studientherapie erhalten haben, umfasst. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### 4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Jegliche UE	44 (100)	0,1 [0,1; 0,1]	46 (100)	0,1 [0,1; 0,1]	1,14 [0,75; 1,73] 0,5640
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥3)	24 (54,5)	7,2 [1,6; NE]	29 (63,0)	1,9 [0,7; NE]	0,71 [0,41; 1,22] 0,2158
Jegliche SUE	16 (36,4)	NE [NE; NE]	15 (32,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,46; 1,94] 0,8747
Therapieabbrüche aufgrund von UE	9 (20,5)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,49 [0,54; 4,47] 0,4490

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat, wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen der UE Gesamtraten bei Patientinnen mit dMMR-Status zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-35). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-39 dargestellt.

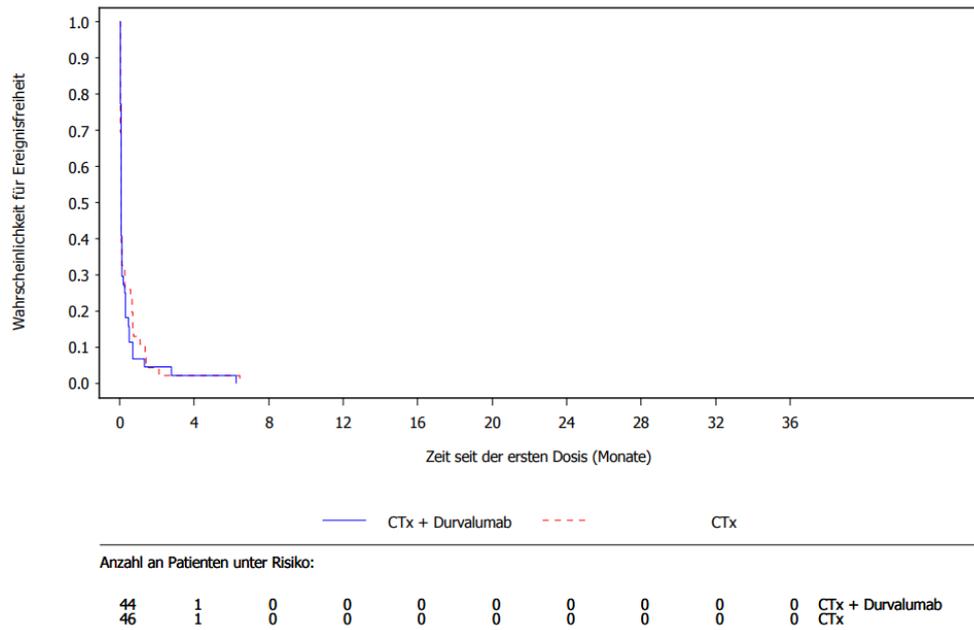


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche UE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

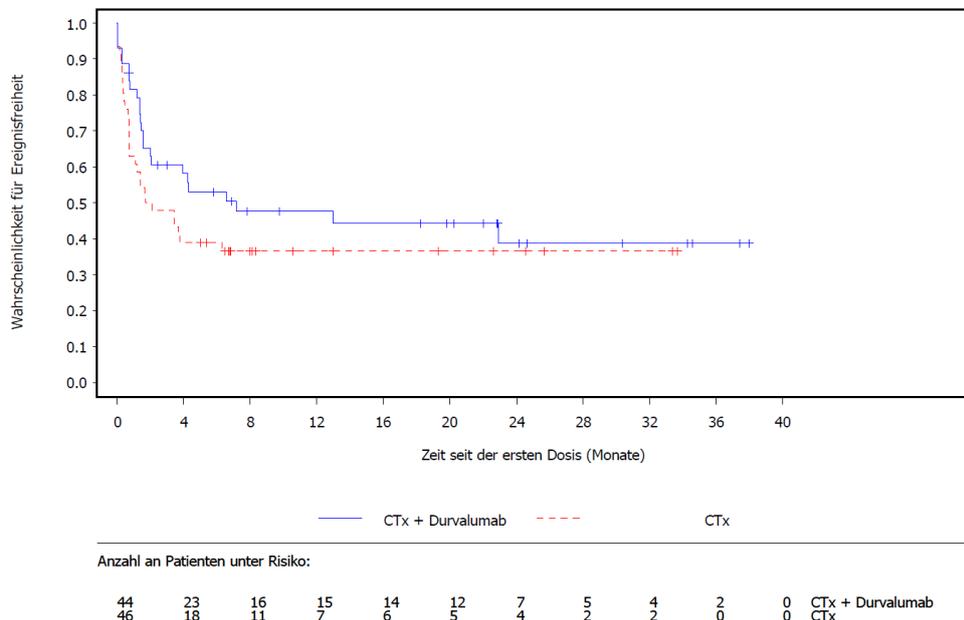


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

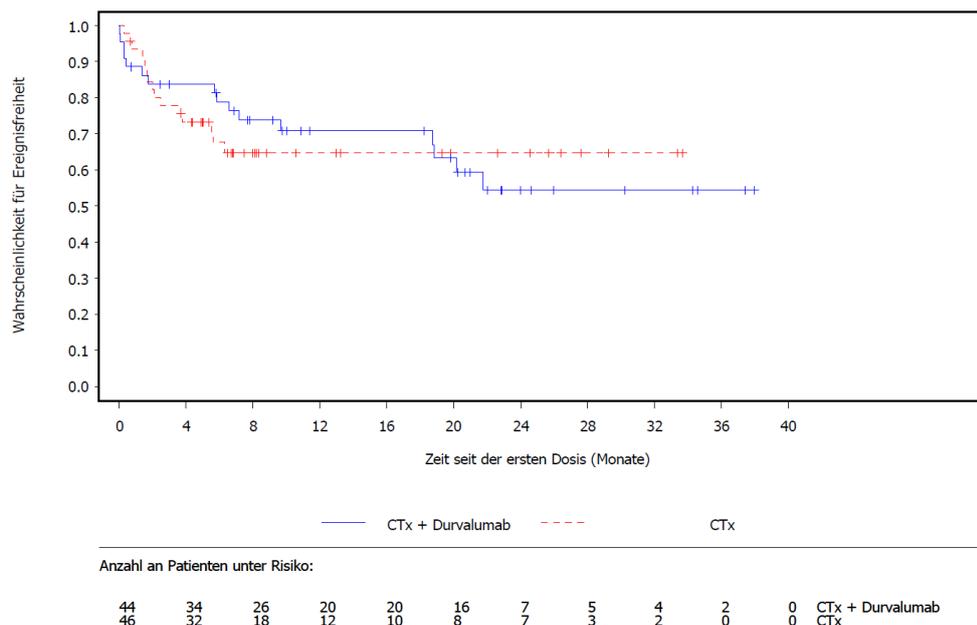


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Jegliche SUE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

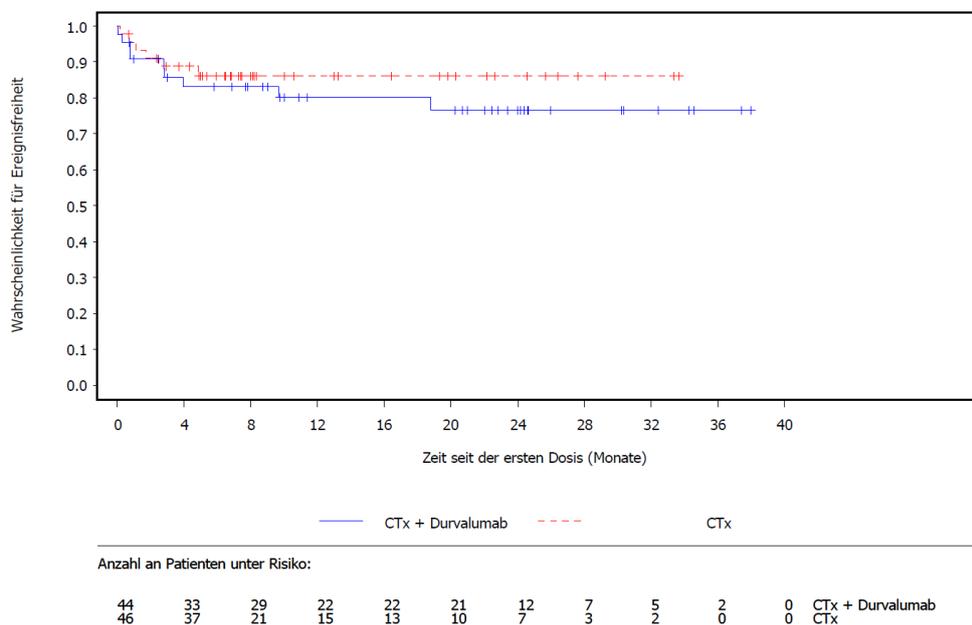


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Therapieabbrüche aufgrund von UE bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (68,2)	3,4 [0,5; 8,2]	35 (76,1)	2,1 [0,7; 3,5]	0,76 [0,46; 1,25] 0,2792
<i>Asthenie</i>	4 (9,1)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	0,63 [0,16; 2,20] 0,4652
<i>Ermüdung</i>	15 (34,1)	NE [NE; NE]	21 (45,7)	NE [NE; NE]	0,68 [0,34; 1,30] 0,2439
<i>Fieber</i>	4 (9,1)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,42 [0,11; 1,41] 0,1591
<i>Ödem peripher</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	0,99 [0,32; 3,10] 0,9789
Augenerkrankungen	9 (20,5)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,37 [0,49; 4,13] 0,5506
<i>Sehen verschwommen</i>	5 (11,4)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	5,33 [0,86; 102,23] 0,0871
Endokrine Erkrankungen	5 (11,4)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,29 [0,34; 5,21] 0,7118
<i>Hypothyreose</i>	5 (11,4)	NE [NE; NE]	2 (4,3)	NE [NE; NE]	2,53 [0,54; 17,75] 0,2531
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (54,5)	16,3 [6,9; NE]	16 (34,8)	12,7 [8,3; NE]	1,27 [0,67; 2,46] 0,4668
<i>Dyspnoe</i>	9 (20,5)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	2,19 [0,71; 8,10] 0,1824
<i>Husten</i>	13 (29,5)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	1,46 [0,59; 3,91] 0,431

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC <i>PT</i>	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (11,4)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,20; 2,74] 0,6491
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	32 (72,7)	0,7 [0,3; 1,4]	29 (63,0)	1,1 [0,7; 9,5]	1,34 [0,81; 2,24] 0,2509
<i>Alopezie</i>	23 (52,3)	1,4 [0,5; NE]	19 (41,3)	NE [NE; NE]	1,43 [0,78; 2,65] 0,2475
<i>Ausschlag</i>	10 (22,7)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,93 [0,71; 5,67] 0,1986
<i>Pruritus</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,13 [0,36; 3,84] 0,8342
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (15,9)	NE [NE; NE]	13 (28,3)	NE [NE; NE]	0,41 [0,15; 1,01] 0,0536
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (50,0)	5,1 [2,8; NE]	28 (60,9)	3,4 [1,9; NE]	0,77 [0,44; 1,35] 0,3655
<i>Anämie</i>	18 (40,9)	NE [NE; NE]	25 (54,3)	3,7 [2,1; NE]	0,70 [0,38; 1,28] 0,2479
<i>Neutropenie</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	8 (17,4)	NE [NE; NE]	0,93 [0,33; 2,60] 0,8929
<i>Thrombozytopenie</i>	5 (11,4)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,39 [0,37; 5,63] 0,6190
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (77,3)	0,6 [0,1; 1,6]	33 (71,7)	1,1 [0,1; 2,8]	1,13 [0,70; 1,84] 0,5823
<i>Abdominalschmerz</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,25; 2,40] 0,6717
<i>Diarrhoe</i>	13 (29,5)	NE [NE; NE]	11 (23,9)	NE [NE; NE]	1,17 [0,52; 2,68] 0,7085
<i>Dyspepsie</i>	4 (9,1)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,16; 2,27] 0,4962

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
<i>Erbrechen</i>	12 (27,3)	NE [NE; NE]	10 (21,7)	NE [NE; NE]	1,11 [0,48; 2,64] 0,8089
<i>Obstipation</i>	17 (38,6)	NE [NE; NE]	16 (34,8)	NE [NE; NE]	1,10 [0,55; 2,21] 0,7799
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,22 [0,34; 4,81] 0,7614
<i>Übelkeit</i>	26 (59,1)	6,2 [1,5; NE]	22 (47,8)	NE [NE; NE]	1,10 [0,62; 1,96] 0,7117
Erkrankungen des Nervensystems	31 (70,5)	0,9 [0,7; 1,6]	34 (73,9)	1,8 [0,7; 2,9]	1,07 [0,66; 1,75] 0,7758
<i>Dysgeusie</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,69 [0,48; 6,62] 0,4083
<i>Hypoästhesie</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	5,71 [0,97; 108,33] 0,0695
<i>Kopfschmerzen</i>	11 (25,0)	33,5 [33,5; NE]	8 (17,4)	NE [NE; NE]	1,33 [0,54; 3,45] 0,5382
<i>Periphere Neuropathie</i>	12 (27,3)	NE [NE; NE]	9 (19,6)	NE [NE; NE]	1,49 [0,63; 3,65] 0,3670
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	11 (25,0)	NE [NE; NE]	17 (37,0)	NE [NE; NE]	0,67 [0,31; 1,42] 0,3057
<i>Schwindelgefühl</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,19 [0,36; 4,17] 0,7706
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (6,8)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	0,58 [0,12; 2,38] 0,4540
Gefäßerkrankungen	10 (22,7)	NE [NE; NE]	10 (21,7)	27,6 [27,6; NE]	0,80 [0,32; 1,98] 0,6238
<i>Hypertonie</i>	4 (9,1)	NE [NE; NE]	8 (17,4)	NE [NE; NE]	0,41 [0,11; 1,33] 0,1424

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (56,8)	9,7 [5,7; 19,5]	18 (39,1)	14,8 [6,7; NE]	1,42 [0,78; 2,64] 0,2545
<i>COVID-19</i>	9 (20,5)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,86 [0,32; 2,44] 0,7727
<i>Harnwegsinfektion</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,35 [0,43; 4,57] 0,6113
Psychiatrische Erkrankungen	10 (22,7)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,87 [0,70; 5,51] 0,2172
<i>Schlaflosigkeit</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,20 [0,36; 4,18] 0,7606
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (65,9)	2,6 [0,7; 6,0]	25 (54,3)	9,4 [0,7; NE]	1,21 [0,71; 2,09] 0,4803
<i>Arthralgie</i>	18 (40,9)	21,0 [6,5; NE]	13 (28,3)	NE [NE; NE]	1,30 [0,64; 2,71] 0,4762
<i>Muskelspasmen</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	1,38 [0,35; 6,69] 0,6531
<i>Muskuläre Schwäche</i>	6 (13,6)	NE [NE; NE]	2 (4,3)	NE [NE; NE]	3,07 [0,71; 20,94] 0,1489
<i>Myalgie</i>	5 (11,4)	NE [NE; NE]	10 (21,7)	NE [NE; NE]	0,45 [0,14; 1,28] 0,1419
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	9 (20,5)	NE [NE; NE]	8 (17,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,43; 3,05] 0,7868
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (56,8)	8,7 [2,1; NE]	22 (47,8)	17,8 [2,0; NE]	1,10 [0,62; 1,96] 0,7417
<i>Appetit vermindert</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	11 (23,9)	NE [NE; NE]	0,64 [0,23; 1,62] 0,3520
<i>Hypokaliaemie</i>	8 (18,2)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,54 [0,51; 5,14] 0,4451

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
<i>Hypomagnesaemie</i>	12 (27,3)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	2,13 [0,83; 6,13] 0,1218
Untersuchungen	23 (52,3)	3,4 [1,4; NE]	22 (47,8)	5,7 [2,3; NE]	1,17 [0,65; 2,12] 0,5919
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	5 (11,4)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	1,36 [0,33; 6,72] 0,6788
<i>Gewicht erniedrigt</i>	2 (4,5)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,28 [0,04; 1,16] 0,0892
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,23 [0,41; 3,83] 0,7081
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	10 (21,7)	NE [NE; NE]	0,71 [0,26; 1,85] 0,4849
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	7 (15,9)	NE [NE; NE]	6 (13,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,42; 3,91] 0,6774
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (20,5)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	1,43 [0,49; 4,71] 0,5211

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat, wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu den UE jeglichen Schweregrades (Auftreten bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen) nach SOC und PT zeigten bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-36). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

**4.3.1.3.1.4.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	3 (6,8)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,41 [0,09; 1,48] 0,1823
<i>Asthenie</i>	1 (2,3)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,32 [0,02; 2,50] 0,2968
<i>Ermüdung</i>	1 (2,3)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,35 [0,02; 2,72] 0,3398
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <b>0,0401</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (18,2)	NE [NE; NE]	14 (30,4)	NE [NE; NE]	0,54 [0,22; 1,26] 0,1588
<i>Anämie</i>	3 (6,8)	NE [NE; NE]	10 (21,7)	NE [NE; NE]	<b>0,29</b> <b>[0,07; 0,96]</b> <b>0,0489</b>
<i>Neutropenie</i>	4 (9,1)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,02 [0,24; 4,32] 0,9755
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (11,4)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	1,19 [0,31; 4,84] 0,8002
Erkrankungen des Nervensystems	4 (9,1)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,22; 3,99] 0,9251
Gefäßerkrankungen	3 (6,8)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,39 [0,08; 1,42] 0,1619
<i>Hypertonie</i>	2 (4,5)	NE [NE; NE]	7 (15,2)	NE [NE; NE]	0,28 [0,04; 1,17] 0,0932

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (9,1)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	1,10 [0,24; 5,64] 0,9046
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	2 (4,5)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	0,47 [0,06; 2,41] 0,3704
Untersuchungen	6 (13,6)	NE [NE; NE]	11 (23,9)	NE [NE; NE]	0,47 [0,16; 1,24] 0,1286
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	2 (4,5)	NE [NE; NE]	8 (17,4)	NE [NE; NE]	0,25 [0,04; 1,001] 0,0588
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (6,8)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1421

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ; Auftreten bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen) nach SOC und PT bei Patientinnen mit dMMR-Status zeigten signifikante Unterschiede zugunsten von Durvalumab+CTx (Tabelle 4-37). Diese werden nachfolgend beschrieben. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Im Durvalumab+CTx-Arm trat für 0,0% (0/44) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 8,7% (4/46) im CTx-Arm ein UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: NC [NC; NC];  $p=0,0401$ ) (Tabelle 4-37). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-40 dargestellt.

Im Durvalumab+CTx-Arm trat für 6,8% (3/44) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 21,7% (10/46) im CTx-Arm ein UE des PT Anämie ein. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,29 [0,07; 0,96];  $p=0,0489$ ) (Tabelle 4-37). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-41 dargestellt.

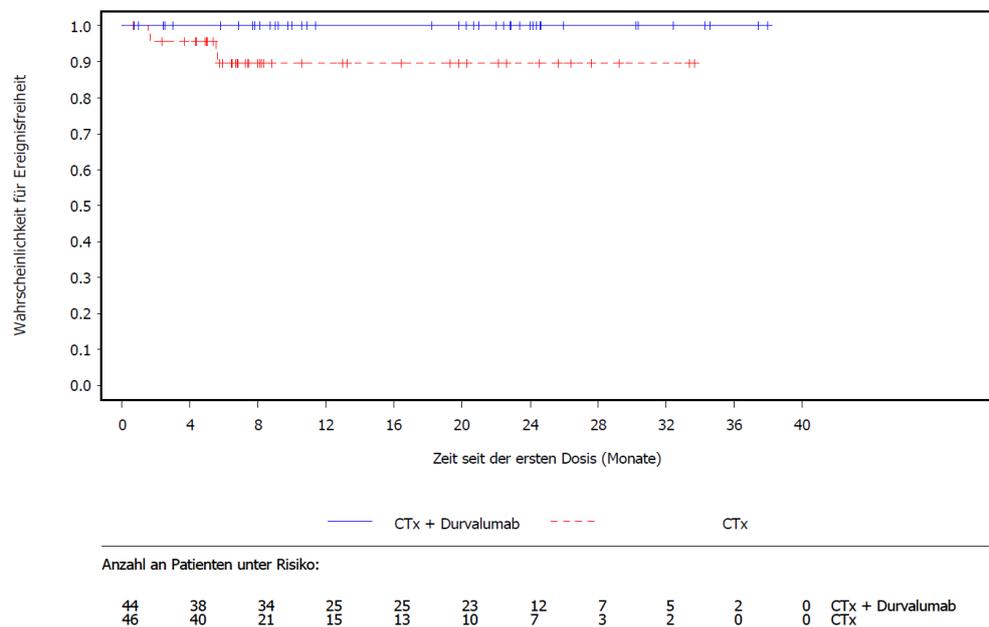


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE  $\geq 3$ ) nach SOC und PT bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

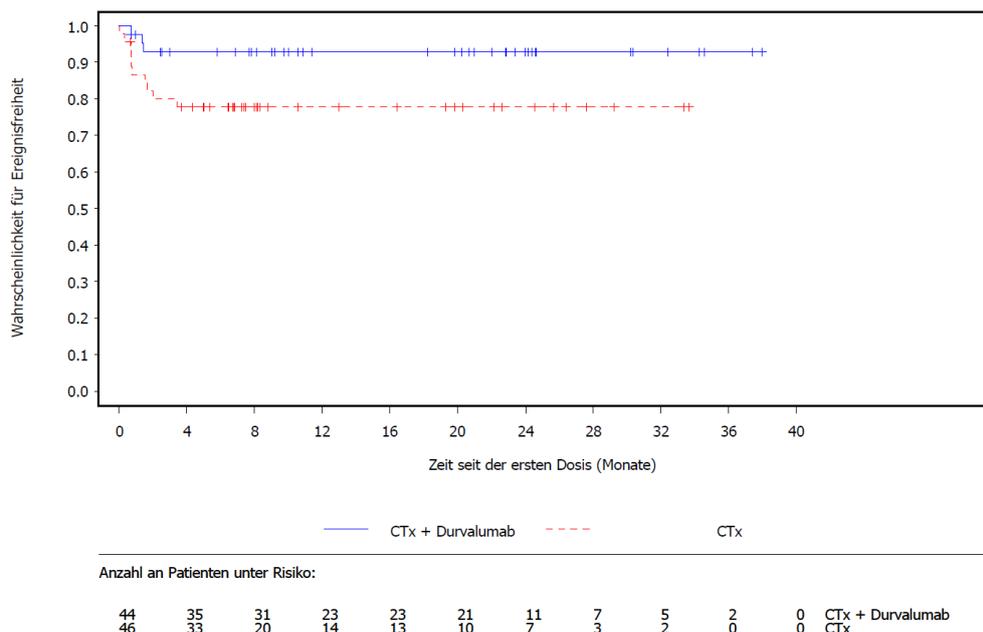


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE  $\geq 3$ ) nach SOC und PT bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen – PT: Anämie bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.1.3.1.4.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nach SOC und PT bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen) bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	NE [NE; NE]	4 (8,7)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <b>0,0401</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,3)	NE [NE; NE]	5 (10,9)	NE [NE; NE]	0,19 [0,01; 1,21] 0,0965
Anämie	0 (0,0)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0893

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (11,4)	NE [NE; NE]	2 (4,3)	NE [NE; NE]	2,35 [0,50; 16,54] 0,2966
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,3)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,33 [0,02; 2,62] 0,3198
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (11,4)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	1,47 [0,36; 7,21] 0,6009
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	2 (4,5)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,57 [0,07; 3,55] 0,5427

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu den SUE (Auftreten bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen) nach SOC und PT bei Patientinnen mit dMMR-Status zeigten signifikante Unterschiede zugunsten von Durvalumab+CTx (Tabelle 4-38). Diese werden nachfolgend beschrieben. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Im Durvalumab+CTx-Arm trat für 0,0% (0/44) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 8,7% (4/46) im CTx-Arm ein UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0401) (Tabelle 4-38). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-42 dargestellt.

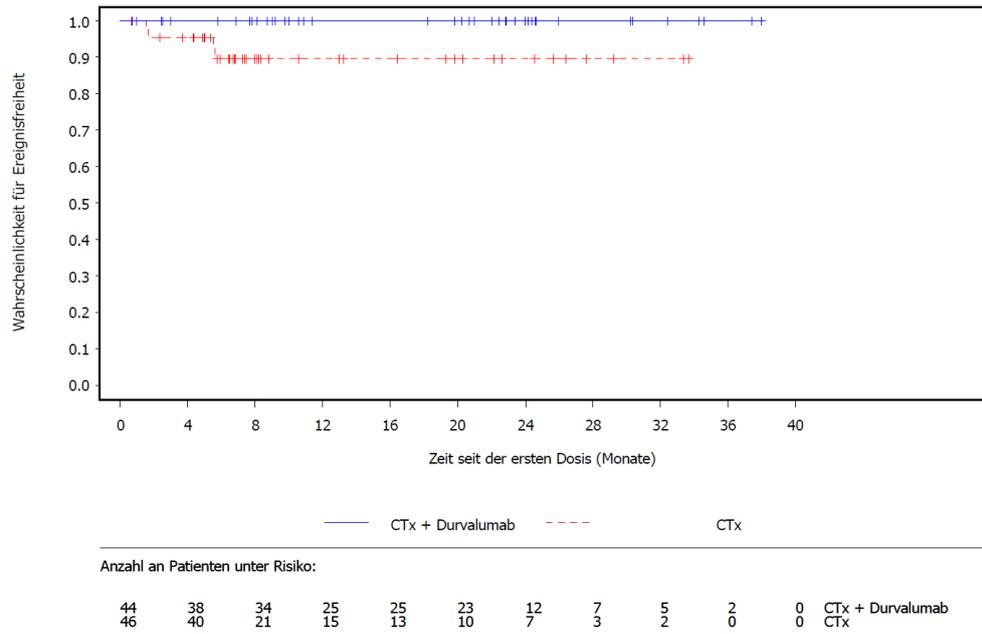


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**4.3.1.3.1.4.1.5 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Kategorie	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Jegliche UESI	27 (61,4)	2,0 [0,7; NE]	22 (47,8)	NE [NE; NE]	1,54 [0,88; 2,73] 0,1325
Andere seltene/sonstige Ereignisse	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3514
Dermatitis/ Hautausschlag	18 (40,9)	23,3 [12,8; NE]	10 (21,7)	NE [NE; NE]	1,95 [0,90; 4,44] 0,0922
Diarrhö/Kolitis	14 (31,8)	NE [NE; NE]	11 (23,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,58; 2,92] 0,5313
Hepatische Ereignisse	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,5083
Hyperthyreose Ereignisse	2 (4,5)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,08; 3,90] 0,6246
Hypothyreose Ereignisse	5 (11,4)	NE [NE; NE]	2 (4,3)	NE [NE; NE]	2,53 [0,54; 17,75] 0,2531
Infusions- und Überempfindlichkeits- reaktionen	2 (4,5)	NE [NE; NE]	3 (6,5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,09; 4,13] 0,6875
Myositis	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3066
Neue primäre Malignität	1 (2,3)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,04; 23,13] 0,9479
Pneumonitis	3 (6,8)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1503
Thyreoiditis	2 (4,5)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1408

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu den UESI zeigten bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-39). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.4.1.6 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Kategorie	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Jegliche schwere UESI (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	6 (13,6)	NE [NE; NE]	2 (4,3)	NE [NE; NE]	2,87 [0,66; 19,64] 0,1765
Andere seltene/sonstige Ereignisse	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3514
Dermatitis/ Hautausschlag	1 (2,3)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,04; 26,42] 0,9749
Diarrhö/Kolitis	2 (4,5)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	2,15 [0,21; 46,15] 0,5229
Hepatische Ereignisse	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,5083
Neue primäre Malignität	0 (0,0)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3281

Kategorie	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Pneumonitis	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4516

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu den schweren UESI (CTCAE  $\geq 3$ ) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-40). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.4.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SUESI)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

Kategorie	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Jegliche SUESI	5 (11,4)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	5,12 [0,82; 98,11] 0,0968
Andere seltene/sonstige Ereignisse	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3514
Dermatitis/ Hautausschlag	2 (4,5)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1458

Kategorie	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)		CTx (N <sup>a</sup> =46)		Durvalumab+CTx vs. CTx
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup>
Diarrhö/Kolitis	1 (2,3)	NE [NE; NE]	1 (2,2)	NE [NE; NE]	1,07 [0,04; 27,09] 0,9606
Pneumonitis	1 (2,3)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4516

Quelle: [10].

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten des jeweiligen UE während der Beobachtungszeit. Patientinnen, bei denen kein Ereignis auftrat wurden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

d: Das HR wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Behandlung bestimmt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung.

e: Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ereigniszeitanalysen zu den SUESI zeigten bei Patientinnen mit dMMR-Status keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm (Tabelle 4-41). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.4.1.8 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E (SAS)

SOC PT	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)	CTx (N <sup>a</sup> =46)
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	9 (20,5)	6 (13,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (4,5)	2 (4,3)
<i>Asthenie</i>	0 (0,0)	1 (2,2)
<i>Ermüdung</i>	2 (4,5)	1 (2,2)
<i>Leistung vermindert</i>	1 (2,3)	0 (0,0)

SOC <i>PT</i>	Durvalumab+CTx (N <sup>a</sup> =44)	CTx (N <sup>a</sup> =46)
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (4,5)	0 (0,0)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (6,8)	0 (0,0)
<i>Alopezie</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Ausschlag makulo-papulös</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,3)	2 (4,3)
<i>Anämie</i>	1 (2,3)	2 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Faekulom</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (9,1)	2 (4,3)
<i>Neurotoxizität</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Periphere Neuropathie</i>	3 (6,8)	1 (2,2)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0 (0,0)	1 (2,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (2,2)
<i>Tinnitus</i>	0 (0,0)	1 (2,2)
Untersuchungen	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,3)	0 (0,0)
<i>Schmerzen während eines Eingriffes</i>	1 (2,3)	0 (0,0)
<p>Quelle: [10].            FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.            a: Anzahl analysierter Patientinnen.            b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx war insgesamt bei 20,5% (9/44) der Patientinnen mit dMMR-Status im Vergleich zu 13,0% (6/46) der Patientinnen unter CTx ein Therapieabbruch aufgrund von UE zu verzeichnen (Tabelle 4-42). Die meisten Therapieabbrüche im Durvalumab+CTx-Arm erfolgten aufgrund von Erkrankungen des Nervensystems (9,1%) unter dem PT periphere Neuropathie (6,8%) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (6,8%), allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,5%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,5%). Im CTx-Arm erfolgten die meisten Therapieabbrüche aufgrund von Erkrankungen des Nervensystems (4,3%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,3%) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,3%) unter dem PT Anämie (4,3%).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Die Subgruppenanalysen der Studie DUO-E umfassen die folgenden Merkmale:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere)
- Region (Asien vs. Rest der Welt)
- Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)
- HRR-Mutationsstatus (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt)
- PD-L1-Expression (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- Histologie (endometrioid vs. serös vs. andere)
- Histologischer Grad (hoher (G3) vs. niedriger Grad (G1+G2))
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- FIGO-Stadium bei initialer Diagnose für neu diagnostizierte Patientinnen (III vs. IV)

Aufgrund des Zuschnitts der Studienpopulation anhand des dMMR-Status der Patientinnen entfällt für das vorliegende Dossier die Darstellung der präspezifizierten Subgruppenanalyse zum Merkmal MMR-Status (profizient vs. defizient).

### **Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Zunächst wird in Tabelle 4-43 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-44 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der hier dargestellten Analyse werden die Ergebnisse eines Endpunktes getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests von <0,05 ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.8 gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen. Interaktionsergebnisse zu den UE nach SOC und PT werden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Andernfalls wird auf die Darstellung der Interaktionstests für UE nach SOC und PT verzichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>Gesamtüberleben</b>										
DUO-E	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Progressionsfreies Überleben</b>										
DUO-E	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Patientenberichtete Morbidität</b>										
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EQ-5D-5L VAS</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>PGIS</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>PGIC</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>										
<i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</i>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Abstammung	Region	Krankheitsstatus	HRR-Mutationsstatus	PD-L1-Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO-Stadium
Studie										
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>										
DUO-E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Die Analysen des PGI-TT Fragebogens sowie des PFS2, der TFST, der TSST und der TDT werden unterstützend in Anhang 4-G dargestellt. Da es sich hierbei ausschließlich um eine supportive Darstellung handelt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-44 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DUO-E

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>Gesamtüberleben</b>										
	0,4563	NC	NC	0,4717	0,0530	0,0910	0,4449	0,7016	0,2923	NC
<b>Progressionsfreies Überleben</b>										
	0,9066	0,9597	0,8993	0,8974	0,4430	0,7135	0,9783	0,1030	0,6630	0,1175
<b>Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>										
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</i></b>										
<i>Fatigue</i>	0,5678	0,6732	0,7505	0,5358	<b>0,0270</b>	0,4660	<b>0,0299</b>	0,6248	0,1205	0,1640
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	0,5636	0,2840	0,2322	0,1098	0,3518	0,4113	0,2888	0,3102	0,3829	NC
<i>Schmerzen</i>	0,6242	<b>0,0159</b>	<b>0,0194</b>	0,8811	<b>0,0015</b>	0,2410	0,8065	0,1675	0,1264	0,2822
<i>Dyspnoe</i>	0,7623	0,7463	0,8774	0,9413	0,3367	0,6065	0,3408	0,8970	0,6815	0,7728
<i>Schlaflosigkeit</i>	0,1811	0,4642	0,7019	0,2352	0,5784	0,3596	0,2903	0,9864	0,9494	0,1385
<i>Appetitverlust</i>	0,3243	0,3161	0,2499	0,6496	0,4865	0,9389	0,1400	0,5355	0,4604	0,1429
<i>Verstopfung</i>	0,6608	0,0761	0,1208	0,6757	0,1103	0,5595	0,1335	0,0912	0,4548	0,8476
<i>Diarrhö</i>	0,1717	0,5525	0,4596	<b>0,0134</b>	0,5876	0,8928	<b>0,0039</b>	0,0566	0,7347	0,9638
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	0,5136	0,4667	0,3989	0,5128	0,8212	0,2984	0,0772	0,2667	0,8181	NC
<b><i>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome</i></b>										
<i>Lymphödem</i>	0,8264	<b>0,0124</b>	<b>0,0034</b>	0,6017	0,1922	0,6743	0,6231	0,8115	0,2957	0,0918
<i>Urologische Symptome</i>	0,5602	0,7034	0,6193	0,8871	0,0665	0,3450	0,0936	0,3980	0,1258	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	0,6051	0,6595	0,5116	0,1391	0,3154	0,2931	0,1817	0,4588	0,0831	0,1992
<i>Eingeschränkte Körperwahr- nehmung</i>	0,4240	0,2929	0,2303	0,1108	0,1537	0,8304	0,9775	0,3157	0,3516	0,8662
<i>Sexuelle/ vaginale Probleme</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Rücken- und Beckenschmerzen</i>	0,3961	0,1437	0,1583	0,5000	0,2890	0,6461	<b>0,0251</b>	0,5909	0,7155	NC
<i>Kribbeln/ Taubheitsgefühl</i>	0,4382	0,2578	0,2104	0,2255	0,8314	0,4981	0,1005	0,2804	0,6321	0,1895
<i>Muskulärer Schmerz</i>	0,3625	0,1388	0,1075	0,7988	0,8330	0,6846	0,3506	0,2932	0,1118	0,8747
<i>Haarausfall</i>	0,2135	0,9542	0,8665	0,3343	0,6116	<b>0,0396</b>	0,5083	0,9898	0,8026	0,7118
<i>Geschmacks- veränderung</i>	0,9229	0,9516	0,7565	0,7219	0,7952	0,0807	0,9617	0,5615	0,4974	0,0584
<b><i>EQ-5D-5L</i></b>										
VAS	0,8665	0,2187	0,1593	0,2336	0,3789	0,6317	0,2917	0,7954	0,1727	NC
<b><i>PGIS</i></b>										
	0,2979	0,2643	0,3868	0,3427	0,7472	0,9615	0,3389	0,0949	0,4522	<b>0,0012</b>
<b><i>PGIC</i></b>										
	0,9314	0,4404	0,5403	0,4468	NC	0,9870	0,8135	0,4187	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>										
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</i></b>										
<i>Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand</i>	0,8312	0,2555	0,2499	0,9355	0,8662	0,9816	0,1993	0,6978	0,5347	0,5567
<i>Körperfunktion</i>	0,5062	0,3382	0,3632	0,6347	0,0675	0,5727	0,6305	0,8249	0,2080	0,2553
<i>Rollenfunktion</i>	0,5069	0,5589	0,4878	0,7847	0,0858	0,6657	0,5386	0,3979	0,2288	0,1678
<i>Emotionale Funktion</i>	0,4275	0,7680	0,8289	0,4635	0,2930	0,2065	0,4495	0,4053	0,3555	NC
<i>Kognitive Funktion</i>	0,6224	0,4269	0,4377	0,4137	0,2995	0,1081	0,2239	0,9013	0,4491	0,0865
<i>Soziale Funktion</i>	0,5054	0,0620	<b>0,0425</b>	0,1349	0,9047	0,9991	0,9026	0,2150	0,4624	0,9473
<b><i>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</i></b>										
<i>Sexuelles Interesse</i>	0,0924	0,5109	0,5336	0,5034	0,5763	0,6127	NC	0,6156	0,5571	NC
<i>Sexuelle Aktivität</i>	0,0749	NC	NC	NC	NC	0,7254	NC	NC	NC	NC
<i>Sexuelles Vergnügen</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>Sicherheit</b>										
<b>Gesamtrate jeglicher UE</b>										
	0,6405	0,6966	0,8361	0,0836	0,4400	0,5226	0,2365	0,5815	<b>0,0096</b>	NC
<b>Gesamtrate jeglicher schwerer UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>										
	0,8569	0,5504	0,6268	0,8160	0,6833	0,3658	<b>0,0173</b>	0,1197	0,8857	NC
<b>Gesamtrate jeglicher SUE</b>										
	0,7552	0,0717	<b>0,0325</b>	0,4204	0,7702	0,5976	0,4134	0,9163	0,7886	NC
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>										
	NC	NC	0,9994	NC	NC	NC	0,5949	NC	NC	NC
<b>UE nach SOC und PT</b>										
keine signifikanten Ergebnisse auf Hauptebene										
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT</b>										
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: Anämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwerwiegende UE nach SOC und PT</b>										
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>UESI</b>										
<i>Jegliche UESI</i>	0,7067	0,6946	0,4386	0,8224	0,4517	0,8704	0,9870	0,7042	0,4320	NC
<i>Andere seltene/ sonstige Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Dermatitis/ Hautausschlag</i>	0,7533	0,7306	0,6076	0,9796	0,8195	0,9889	0,8088	0,8412	0,8260	NC
<i>Diarrhö/ Kolitis</i>	0,5146	<b>0,0491</b>	0,1387	0,4886	0,6124	0,1454	0,5092	0,5074	0,4582	NC
<i>Hepatische Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Hyperthyreose Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Hypothyreose Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Infusions- und Überempfindlich- keitsreaktionen</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Myositis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Neue primäre Malignität</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Thyreoiditis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Abstammung	Region	Krankheits- status	HRR- Mutations- status	PD-L1- Expression	Histologie	Histologischer Grad	ECOG-PS	FIGO- Stadium
<b>Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)</b>										
<i>Jegliche schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Andere seltene/ sonstige Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Dermatitis/ Hautausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Diarrhö/ Kolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Hepatische Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Neue primäre Malignität</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Schwerwiegende UESI</b>										
<i>Jegliche schwerwiegende UESI</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Andere seltene/ sonstige Ereignisse</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Dermatitis/ Hautausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Diarrhö/ Kolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Alter</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Region</b>	<b>Krankheitsstatus</b>	<b>HRR-Mutationsstatus</b>	<b>PD-L1-Expression</b>	<b>Histologie</b>	<b>Histologischer Grad</b>	<b>ECOG-PS</b>	<b>FIGO-Stadium</b>
Studie										
<i>Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<p>Quelle: [10].</p> <p>Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen des PGI-TT Fragebogens sowie des PFS2, der TFST, der TSST und der TDT werden unterstützend in Anhang 4-G dargestellt. Da es sich hierbei ausschließlich um eine supportive Darstellung handelt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

#### 4.3.1.3.2.1 Abstammung

Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse nach Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Schmerzen (Interaktionstest: p=0,0159)					
Weiß	29/12 (41,4)	6,9 [1,3; NE]	30/15 (50,0)	2,9 [0,8; 7,9]	0,58 [0,26; 1,24] 0,1586
Schwarz/Afroamerika- nisch	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	2/1 (50,0)	4,1 [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Asiatisch	14/10 (71,4)	1,1 [0,6; 3,5]	15/8 (53,3)	6,1 [0,7; NE]	<b>2,60</b> <b>[1,01; 6,89]</b> <b>0,0469</b>
Andere	2/2 (100,0)	1,0 [0,7; NE]	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Lymphödem (Interaktionstest: p=0,0124)					
Weiß	29/14 (48,3)	2,9 [1,0; 8,7]	30/17 (56,7)	1,5 [0,8; 2,9]	0,61 [0,29; 1,26] 0,1828
Schwarz/Afroamerika- nisch	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	2/1 (50,0)	0,6 [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Asiatisch	14/12 (85,7)	1,4 [0,6; 3,4]	15/9 (60,0)	3,1 [0,7; NE]	<b>2,66</b> <b>[1,11; 6,65]</b> <b>0,0287</b>
Andere	2/2 (100,0)	10,6 [8,7; NE]	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
UESI – Diarrhö/Kolitis (Interaktionstest: p=0,0491)					
Weiß	27/13 (48,1)	30,8 [1,3; NE]	29/7 (24,1)	NE [NE; NE]	2,03 [0,83; 5,45] 0,1239
Schwarz/Afroamerika- nisch	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Asiatisch	14/1 (7,1)	NE [NE; NE]	15/4 (26,7)	NE [NE; NE]	0,24 [0,01; 1,63] 0,1531
Andere	2/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität. FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*****EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome****Schmerzen*

Für die Symptomskala Schmerzen zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Abstammung.

Für Patientinnen mit weißer Abstammung trat bei 41,4% (12/29) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 50,0% (15/30) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 6,9 Monate und für den CTx-Arm 2,9 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen im Vergleich zum CTx-Arm um 42% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit schwarzer/afroamerikanischer Abstammung trat bei 50,0% (1/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-45). In den Durvalumab+CTx-Arm wurden keine Patientinnen mit schwarzer/afroamerikanischer Abstammung eingeschlossen. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den CTx-Arm 4,1 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit asiatischer Abstammung trat bei 71,4% (10/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 53,3% (8/15) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,1 Monate und für den CTx-Arm 6,1 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 2,60 [1,01; 6,89]; p=0,0469).

Für Patientinnen mit anderer Abstammung trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-45). In den CTx-Arm wurden keine Patientinnen mit anderer Abstammung eingeschlossen. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug im Durvalumab+CTx-Arm 1,0 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

***EORTC QLQ-EN24– Symptomskalen und Einzelsymptome******Lymphödem***

Für die Symptomskala Lymphödem zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Abstammung.

Für Patientinnen mit weißer Abstammung trat bei 48,3% (14/29) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 56,7% (17/30) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 2,9 Monate und für den CTx-Arm 1,5 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem im Vergleich zum CTx-Arm um 39% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit schwarzer/afroamerikanischer Abstammung trat bei 0,0% der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 50,0% (1/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-45). In den Durvalumab+CTx-Arm wurden keine Patientinnen mit schwarzer/afroamerikanischer Abstammung eingeschlossen. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den CTx-Arm 0,6 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit asiatischer Abstammung trat bei 85,7% (12/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 60,0% (9/15) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,4 Monate und für den CTx-Arm 3,1 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 2,66 [1,11; 6,65]; p=0,0287).

Für Patientinnen mit anderer Abstammung trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-45). In den CTx-Arm wurden keine Patientinnen mit anderer Abstammung eingeschlossen. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug im Durvalumab+CTx-Arm 10,6 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *UESI - Diarrhö/Kolitis*

Für den Endpunkt UESI zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status in der Kategorie Diarrhö/Kolitis eine Interaktion durch das Merkmal Abstammung.

Für Patientinnen mit weißer Abstammung trat bei 48,1% (13/27) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 24,1% (7/29) der Patientinnen im CTx-Arm ein UESI der Kategorie Diarrhö/Kolitis ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 30,8 Monate und wurde im CTx-Arm nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit schwarzer/afroamerikanischer Abstammung trat kein UESI der Kategorie Diarrhö/Kolitis ein (Tabelle 4-45). Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit asiatischer Abstammung trat bei 7,1% (1/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 26,7% (4/15) der Patientinnen im CTx-Arm ein UESI der Kategorie Diarrhö/Kolitis ein (Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit anderer Abstammung trat kein UESI der Kategorie Diarrhö/Kolitis ein (Tabelle 4-45). Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.2 Region**

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse nach Region je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Schmerzen (Interaktionstest: p=0,0194)					
Asien	14/10 (71,4)	1,1 [0,6; 3,5]	14/8 (57,1)	6,1 [0,7; NE]	<b>2,63</b> <b>[1,02; 6,96]</b> <b>0,0445</b>
Rest der Welt	32/14 (43,8)	3,5 [1,3; NE]	35/16 (45,7)	3,5 [0,8; 4,2]	0,63 [0,30; 1,30] 0,2113
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Lymphödem (Interaktionstest: p=0,0034)					
Asien	14/12 (85,7)	1,4 [0,6; 3,4]	14/9 (64,3)	3,1 [0,7; NE]	<b>2,80</b> <b>[1,16; 7,02]</b> <b>0,0219</b>
Rest der Welt	32/16 (50,0)	4,2 [1,3; 8,7]	35/18 (51,4)	1,5 [0,8; 2,7]	0,51 [0,25; 1,01] 0,0547
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen					
Soziale Funktion (Interaktionstest: p=0,0425)					
Asien	14/11 (78,6)	0,8 [0,6; 1,5]	14/8 (57,1)	4,6 [0,7; NE]	<b>3,05</b> <b>[1,22; 7,98]</b> <b>0,0176</b>
Rest der Welt	32/15 (46,9)	2,4 [1,3; NE]	35/14 (40,0)	2,3 [0,8; NE]	0,90 [0,43; 1,89] 0,7726
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate jegliche SUE (Interaktionstest: p=0,0325)					
Asien	14/7 (50,0)	9,7 [0,3; NE]	14/3 (21,4)	NE [NE; NE]	3,07 [0,85; 14,26] 0,0882
Rest der Welt	30/9 (30,0)	NE [NE; NE]	32/12 (37,5)	NE [NE; NE]	0,56 [0,23; 1,34] 0,1925

Quelle: [10].

Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Patientenberichtete Morbidität

### *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome*

#### *Schmerzen*

Für die Symptomskala Schmerzen zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Region.

Für Patientinnen aus Asien trat bei 71,4% (10/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 57,1% (8/14) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,1 Monate und für den CTx-Arm 6,1 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 2,63 [1,02; 6,96]; p=0,0445).

Für Patientinnen aus dem Rest der Welt trat bei 43,8% (14/32) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 45,7% (16/35) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug sowohl für den Durvalumab+CTx-Arm, als auch den CTx-Arm 3,5 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen im Vergleich zum CTx-Arm um 37% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

***EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome****Lymphödem*

Für die Symptomskala Lymphödem zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Region.

Für Patientinnen aus Asien trat bei 85,7% (12/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 64,3% (9/14) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,4 Monate und für den CTx-Arm 3,1 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 2,80 [1,16; 7,02]; p=0,0219).

Für Patientinnen aus dem Rest der Welt trat bei 50,0% (16/32) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 51,4% (18/35) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 4,2 Monate und für den CTx-Arm 1,5 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Lymphödem im Vergleich zum CTx-Arm um 49% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen****Soziale Funktion*

Für die soziale Funktion zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Region.

Für Patientinnen aus Asien trat bei 78,6% (11/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 57,1% (8/14) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der sozialen Funktion ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 0,8 Monate und für den CTx-Arm 4,6 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der sozialen Funktion im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 3,05 [1,22; 7,98]; p=0,0176).

Für Patientinnen aus dem Rest der Welt trat bei 46,9% (15/32) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 40,0% (14/35) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der sozialen Funktion ein (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 2,4 Monate und für den CTx-Arm 2,3 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der sozialen Funktion im Vergleich zum CTx-Arm um 10% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

## **Sicherheit**

### ***Unerwünschte Ereignisse***

#### *Gesamtrate jegliche SUE*

Für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher SUE zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Region.

Für Patientinnen aus Asien trat bei 50,0% (7/14) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 21,4% (3/14) der Patientinnen im CTx-Arm ein SUE auf (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des SUE betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 9,7 Monate und wurde für den CTx-Arm nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen aus dem Rest der Welt trat bei 30,0% (9/30) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 37,5% (12/32) der Patientinnen im CTx-Arm ein SUE auf (Tabelle 4-46). Die mediane Zeit bis Auftreten des SUE wurde in beiden Armen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.3 Krankheitsstatus**

Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Diarrhö (Interaktionstest: p=0,0134)					
Rezidivierend	24/12 (50,0)	3,4 [1,4; 5,9]	25/10 (40,0)	7,0 [2,1; NE]	1,88 [0,81; 4,46] 0,1411
Neu diagnostiziert	22/11 (50,0)	9,6 [1,4; NE]	24/14 (58,3)	2,8 [1,4; 4,2]	<b>0,43</b> <b>[0,19; 0,96]</b> <b>0,0402</b>
Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1). a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**Patientenberichtete Morbidität*****EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome******Diarrhö***

Für die Symptomskala Diarrhö zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Krankheitsstatus.

Für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung trat bei 50,0% (12/24) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 40,0% (10/25) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö ein (Tabelle 4-47). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 3,4 Monate und für den CTx-Arm 7,0 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für neu diagnostizierte Patientinnen trat bei 50,0% (11/22) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 58,3% (14/24) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö ein (Tabelle 4-47). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 9,6 Monate und für den CTx-Arm 2,8 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö im Vergleich zum CTx-Arm um 57% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,43 [0,19; 0,96]; p=0,0402). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.4 HRR-Mutationsstatus

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse nach HRR-Mutationsstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Fatigue (Interaktionstest: p=0,0270)					
HRRm	12/5 (41,7)	2,7 [0,7; NE]	15/9 (60,0)	0,8 [0,7; 1,5]	<b>0,21</b> <b>[0,06; 0,63]</b> <b>0,0053</b>
Nicht-HRRm	17/14 (82,4)	1,3 [0,7; 3,0]	21/16 (76,2)	2,1 [0,8; 2,2]	1,11 [0,53; 2,30] 0,7736
Unbekannt	17/11 (64,7)	1,7 [0,7; 3,5]	13/9 (69,2)	0,8 [0,7; NE]	1,18 [0,48; 2,95] 0,7178
Schmerzen (Interaktionstest: p=0,0015)					
HRRm	12/3 (25,0)	NE [NE; NE]	15/9 (60,0)	0,8 [0,6; 4,2]	<b>0,16</b> <b>[0,04; 0,55]</b> <b>0,0031</b>
Nicht-HRRm	17/13 (76,5)	1,3 [0,6; 3,5]	21/12 (57,1)	4,2 [0,8; 7,9]	1,50 [0,68; 3,35] 0,3114
Unbekannt	17/8 (47,1)	3,1 [0,8; NE]	13/3 (23,1)	NE [NE; NE]	3,22 [0,93; 14,73] 0,0660

Quelle: [10].

Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1).

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## **Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung**

### ***EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome***

#### *Fatigue*

Für die Symptomskala Fatigue zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal HRR-Mutationsstatus.

Für Patientinnen mit dem Status HRRm trat bei 41,7% (5/12) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 60,0% (9/15) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 2,7 Monate und für den CTx-Arm 0,8 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue im Vergleich zum CTx-Arm um 79% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,63]; p=0,0053).

Für Patientinnen mit dem Status nicht-HRRm trat bei 82,4% (14/17) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 76,2% (16/21) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,3 Monate und für den CTx-Arm 2,1 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit unbekanntem HRR-Status trat bei 64,7% (11/17) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 69,2% (9/13) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,7 Monate und für den CTx-Arm 0,8 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

### *Schmerzen*

Für die Symptomskala Schmerzen zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal HRR-Mutationsstatus.

Für Patientinnen mit dem Status HRRm trat bei 25,0% (3/12) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 60,0% (9/15) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 0,8 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen im Vergleich zum CTx-Arm um 84% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,55];  $p=0,0031$ ).

Für Patientinnen mit dem Status nicht-HRRm trat bei 76,5% (13/17) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 57,1% (12/21) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,3 Monate und für den CTx-Arm 4,2 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit unbekanntem HRR-Status trat bei 47,1% (8/17) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 23,1% (3/13) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen ein (Tabelle 4-48). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 3,1 Monate und wurde im CTx-Arm nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.5 PD-L1-Expression**

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse nach PD-L1-Expression je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Haarausfall (Interaktionstest: p=0,0396)					
Positiv	37/26 (70,3)	0,7 [0,7; 0,8]	39/28 (71,8)	0,7 [0,7; 0,8]	1,31 [0,76; 2,25] 0,3343
Negativ	8/6 (75,0)	1,1 [0,6; NE]	8/5 (62,5)	0,7 [0,6; NE]	0,30 [0,09; 1,09] 0,0659
Unbekannt	1/1 (100)	1,0 [NE; NE]	2/1 (50,0)	0,7 [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<p>Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1). a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

**Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*****EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome******Haarausfall***

Für die Symptomskala Haarausfall zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal PD-L1-Expression.

Für Patientinnen mit PD-L1-Expression trat bei 70,3% (26/37) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 71,8% (28/39) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Haarausfall ein (Tabelle 4-49). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm sowie für den CTx-Arm 0,7 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen ohne PD-L1-Expression trat bei 75,0% (6/8) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 62,5% (5/8) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Haarausfall ein (Tabelle 4-49). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,1 Monate und für den CTx-Arm 0,7 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit unbekannter PD-L1-Expression trat bei 100% (1/1) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 50,0% (1/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Haarausfall ein (Tabelle 4-49). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,0 Monate und für den CTx-Arm 0,7 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.6 Histologie

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse nach Histologie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Fatigue (Interaktionstest: p=0,0299)					
Endometrioid	33/23 (69,7)	1,4 [0,8; 2,7]	41/30 (73,2)	1,3 [0,8; 2,1]	1,03 [0,59; 1,78] 0,9131
Serös	2/2 (100,0)	3,8 [3,5; NE]	2/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Andere	11/5 (45,5)	1,3 [0,6; NE]	6/4 (66,7)	1,0 [0,7; NE]	<b>0,19</b> <b>[0,05; 0,78]</b> <b>0,0236</b>
Diarrhö (Interaktionstest: p=0,0039)					
Endometrioid	33/16 (48,5)	4,1 [2,3; 14,2]	41/20 (48,8)	3,5 [2,7; 8,7]	0,97 [0,49; 1,87] 0,9174
Serös	2/2 (100,0)	2,1 [0,7; NE]	2/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Andere	11/5 (45,5)	13,3 [0,6; NE]	6/4 (66,7)	1,0 [0,7; NE]	<b>0,08</b> <b>[0,02; 0,37]</b> <b>0,0019</b>

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome					
Rücken- und Beckenschmerzen (Interaktionstest: p=0,0251)					
Endometrioid	33/11 (33,3)	10,5 [2,2; NE]	41/18 (43,9)	2,9 [2,1; NE]	0,76 [0,35; 1,60] 0,4805
Serös	2/2 (100,0)	10,5 [2,1; NE]	2/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Andere	11/4 (36,4)	9,8 [0,6; NE]	6/3 (50,0)	0,7 [0,7; NE]	<b>0,09</b> <b>[0,02; 0,50]</b> <b>0,0081</b>
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate jeglicher schwerer UE (CTCAE ≥3) (Interaktionstest: p=0,0173)					
Endometrioid	32/18 (56,3)	4,3 [1,3; NE]	40/23 (57,5)	3,6 [1,1; NE]	0,94 [0,50; 1,74] 0,8462
Serös	2/2 (100,0)	7,5 [2,0; NE]	1/1 (100,0)	0,7 [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
Andere	10/4 (40,0)	NE [NE; NE]	5/5 (100,0)	0,7 [NE; NE]	<b>0,15</b> <b>[0,04; 0,59]</b> <b>0,0077</b>
Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität. FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*****EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome****Fatigue*

Für die Symptomskala Fatigue zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Histologie.

Für Patientinnen mit endometrioider Histologie trat bei 69,7% (23/33) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 73,2% (30/41) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,4 Monate und für den CTx-Arm 1,3 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit seröser Histologie trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 0,0% (0/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 3,8 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit anderer Histologie trat bei 45,5% (5/11) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 66,7% (4/6) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 1,3 Monate und für den CTx-Arm 1,0 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Fatigue im Vergleich zum CTx-Arm um 81% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,19 [0,05; 0,78]; p=0,0236). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

*Diarrhö*

Für die Symptomskala Diarrhö zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Histologie.

Für Patientinnen mit endometrioider Histologie trat bei 48,5% (16/33) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 48,8% (20/41) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 4,1 Monate und für den CTx-Arm 3,5 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit seröser Histologie trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 0,0% (0/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 2,1 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit anderer Histologie trat bei 45,5% (5/11) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 66,7% (4/6) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 13,3 Monate und für den CTx-Arm 1,0 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö im Vergleich zum CTx-Arm um 92% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,37]; p=0,0019). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

### ***EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome***

#### *Rücken- und Beckenschmerzen*

Für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Histologie.

Für Patientinnen mit endometrioider Histologie trat bei 33,3% (11/33) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 43,9% (18/41) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 10,5 Monate und für den CTx-Arm 2,9 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit seröser Histologie trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 0,0% (0/2) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 10,5 Monate. Das HR sowie der zugehörige p-Wert wurden nicht bestimmt.

Für Patientinnen mit anderer Histologie trat bei 36,4% (4/11) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 50,0% (3/6) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen ein (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 9,8 Monate und für den CTx-Arm 0,7 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen im Vergleich zum CTx-Arm um 91% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,50]; p=0,0081). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *Gesamtrate jegliche schwerer UE (CTCAE $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher schwerer UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal Histologie.

Für Patientinnen mit endometrioider Histologie trat bei 56,3% (18/32) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 57,5% (23/40) der Patientinnen im CTx-Arm ein schweres UE (CTCAE  $\geq 3$ ) auf (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des schweren UE betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 4,3 Monate und für den CTx-Arm 3,6 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit seröser Histologie trat bei 100,0% (2/2) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 100,0% (1/1) im CTx-Arm ein schweres UE (CTCAE  $\geq 3$ ) auf (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des schweren UE betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 7,5 Monate und für den CTx-Arm 0,7 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit anderer Histologie trat bei 40,0% (4/10) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 100,0% (5/5) der Patientinnen im CTx-Arm ein schweres UE (CTCAE  $\geq 3$ ) auf (Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des schweren UE wurde für den Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 0,7 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für das Auftreten eines schweren UE im Vergleich zum CTx-Arm um 85% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,59];  $p=0,0077$ ). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.2.7 ECOG-PS**

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse nach ECOG-PS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate jeglicher UE (Interaktionstest: p=0,0096)					
0	21/21 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	29/29 (100,0)	0,1 [0,0; 1,1]	0,72 [0,40; 1,26] 0,2446
1	23/23 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,0)	0,1 [0,0; 0,7]	<b>2,26</b> <b>[1,17; 4,46]</b> <b>0,0148</b>
<p>Quelle: [10].            FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023. Die Daten des DCO1 vom 12.04.2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.            a: Anzahl analysierter Patientinnen.            b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.            c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.            d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet.            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

**Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse******Gesamtrate jegliche UE***

Für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal ECOG-PS.

Für Patientinnen mit ECOG-PS 0 trat bei 100,0% (21/21) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 100,0% (29/29) im CTx-Arm ein UE auf (Tabelle 4-51). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE betrug sowohl für den Durvalumab+CTx-Arm als auch für den CTx-Arm 0,1 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Für Patientinnen mit ECOG-PS 1 trat bei 100,0% (23/23) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 100,0% (17/17) im CTx-Arm ein UE auf (Tabelle 4-51). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE betrug sowohl für den Durvalumab+CTx-Arm als auch für den CTx-Arm 0,1 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für das Auftreten für ein UE im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 2,26 [1,17; 4,46]; p=0,0148). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.8 FIGO-Stadium

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse nach FIGO-Stadium je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm bei Patientinnen mit dMMR-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DUO-E

Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+CTx vs. CTx
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>d</sup>
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
PGIS (Interaktionstest: p=0,0012)					
III	7/6 (85,7)	0,7 [0,6; NE]	3/1 (33,3)	10,6 [NE; NE]	<b>9,81</b> <b>[1,54;192,19]</b> <b>0,0130</b>
IV	15/6 (40,0)	15,2 [0,8; NE]	21/12 (57,1)	1,4 [0,7; 1,4]	<b>0,31</b> <b>[0,10; 0,86]</b> <b>0,0237</b>
Quelle: [10]. Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1). a: Anzahl analysierter Patientinnen. b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, einschließlich des 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. d: Das HR und der p-Wert wurden auf Basis der Haupteffekte eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells bestimmt, das die Behandlung, die Subgruppe sowie die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung einschließt. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Das 95%-KI wurde anhand der Profil-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung****PGIS**

Für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens zeigt sich bei Patientinnen mit dMMR-Status eine Interaktion durch das Merkmal FIGO-Stadium.

Für neu diagnostizierte Patientinnen mit FIGO-Stadium III trat bei 85,7% (6/7) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 33,3% (1/3) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens ein (Tabelle 4-52). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 0,7 Monate und für den CTx-Arm 10,6 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens im Vergleich zum CTx-Arm erhöht, der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 9,81 [1,54; 192,19]; p=0,0130).

Für neu diagnostizierte Patientinnen mit FIGO-Stadium IV trat bei 40,0% (6/15) der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und bei 57,1% (12/21) der Patientinnen im CTx-Arm eine Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens ein (Tabelle 4-52). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug für den Durvalumab+CTx-Arm 15,2 Monate und für den CTx-Arm 1,4 Monate. Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx wurde das Risiko für eine Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität, gemessen anhand des PGIS Fragebogens im Vergleich zum CTx-Arm um 69% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,86]; p=0,0237). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-53: Studien und Untersuchungen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

DUO-E (NCT04269200)
<p><b>Studiendokumente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienprotokoll [19]</li> <li>• Statistischer Analyseplan [20]</li> <li>• Studienbericht [21]</li> <li>• Studienbericht (zusätzliche Tabellen und Abbildungen) [25]</li> <li>• Zusatzanalysen [10]</li> </ul>
<p><b>Publikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Westin et al. (2024) [22]</li> </ul>
<p><b>Registereinträge</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinicalTrials.gov [55]</li> <li>• EU-CTR [56]</li> <li>• WHO-ICTRP [57-60]</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

#### Studienqualität

Der Nachweis sowie die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines medizinischen Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage der Studie DUO-E. Hierfür erfolgte ein Zuschnitt der Studienpopulation bezüglich des Tumortyps entsprechend der zugelassenen Population (Tumortyp dMMR). In der randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie DUO-E wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab, gegenüber Carboplatin+Paclitaxel untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine histologisch gesicherte Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie, einschließlich Karzinosarkom, jedoch nicht Sarkom vorlag. Hierbei konnten Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom in den Stadien III (mit messbarem Tumorrest nach RECIST 1.1) und IV (unabhängig vom Nachweis eines Tumorrests) sowie Patientinnen mit einem Rezidiv, bei denen niedrige Heilungschancen durch einen chirurgischen Eingriff allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie bestanden, berücksichtigt werden.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß internationaler Harmonisierungskonferenz/guter klinischer Praxis (ICH/GCP)-Vorgaben durchgeführt. Eine hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes Datenüberwachungskomitee gewährleistet.

Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Es handelt sich bei der Studie DUO-E um eine qualitativ hochwertige Studie mit der Evidenzstufe Ib und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Entsprechend weist die Studie eine hohe Aussagesicherheit auf.

### Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie DUO-E sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2). Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie DUO-E nicht vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und ist verlässlich und objektiv messbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Die Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte durch Prüfer:innen vor Ort und wurde objektiv über bildgebende Verfahren gemäß standardisierten Kriterien nach RECIST beurteilt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D-5L VAS, PGIS, PGIC) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) wurden anhand von validierten Fragebögen erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen selbstständig ausgefüllt. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Erhebung von UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 25.1) sowie CTCAE (Version 5.0) sowie nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Um die aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten resultierende potenzielle Verzerrung zu minimieren, wurden für das vorliegende Dossier Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Unter Berücksichtigung des doppelt-verblindeten Studiendesigns wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig bewertet.

Die Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG [23, 24]. In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie DUO-E sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Daten des präspezifizierten Datenschnitts vom 12.04.2023 der Studie DUO-E herangezogen. Der als Safety-Update von der FDA geforderte Datenschnitt vom 18.10.2023 wird für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht dem europäischen Zulassungsprozess, in dessen Rahmen die Daten des Datenschnitts vom 12.04.2023 für alle berichteten Endpunkte sowie die Daten des von der FDA geforderten Datenschnitts zusätzlich für die Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurden. Aus dem Datenschnitt vom 18.10.2023 vorliegende Daten zur Mortalität, sowie aus dem Datenschnitt vom 12.04.2023 vorliegende Daten zur Sicherheit finden sich ergänzend in Anhang 4-G.

Die dargestellten Patientinnen mit dMMR-Status werden hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patienten-relevanter Endpunkte für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation))

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens	
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/18 (36,7)	23,7 [16,9; NE]	<b>HR: 0,38</b> <b>[0,15; 0,89]</b> <b>0,0263</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<b>Morbidität</b>							
PFS	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	49/25 (51,0)	7,0 [6,7; 14,8]	<b>HR: 0,43</b> <b>[0,22; 0,82]</b> <b>0,0100</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<b>Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome							
<i>Fatigue</i>	46/30 (65,2)	1,7 [0,8; 2,7]	49/34 (69,4)	1,3 [0,8; 2,0]	HR: 0,78 [0,47; 1,30] 0,3697		
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	46/24 (52,2)	4,1 [1,4; 6,9]	49/23 (46,9)	3,5 [1,5; 9,6]	HR: 1,01 [0,55; 1,88] 0,9619		
<i>Schmerzen</i>	46/24 (52,2)	2,4 [1,3; 6,9]	49/24 (49,0)	4,2 [1,3; 7,9]	HR: 1,06 [0,58; 1,96] 0,8294		
<i>Dyspnoe</i>	46/22 (47,8)	3,5 [1,5; 17,0]	49/23 (46,9)	3,4 [1,4; 6,0]	HR: 0,90 [0,49; 1,63] 0,7411		
<i>Schlaflosigkeit</i>	46/26 (56,5)	2,7 [1,4; 9,6]	49/22 (44,9)	4,0 [2,1; 12,8]	HR: 1,25 [0,68; 2,29] 0,4541		
<i>Appetitverlust</i>	46/22 (47,8)	3,5 [2,0; NE]	49/28 (57,1)	2,8 [1,4; 5,1]	HR: 0,66 [0,36; 1,19] 0,1767		
<i>Verstopfung</i>	46/27 (58,7)	2,7 [1,3; 5,9]	49/29 (59,2)	2,2 [1,4; 3,5]	HR: 0,82 [0,46; 1,44] 0,5004		
<i>Diarrhö</i>	46/23 (50,0)	4,1 [2,1; 13,3]	49/24 (49,0)	3,5 [2,0; 7,9]	HR: 0,87 [0,47; 1,60] 0,6681		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	46/19 (41,3)	11,5 [1,4; NE]	49/15 (30,6)	11,6 [4,4; NE]	HR: 1,53 [0,76; 3,17] 0,2426	
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen						
<i>Lymphödem</i>	46/28 (60,9)	2,9 [1,3; 4,2]	49/27 (55,1)	1,5 [0,8; 2,9]	HR: 0,94 [0,53; 1,66] 0,8506	
<i>Urologische Symptome</i>	46/18 (39,1)	3,6 [1,6; NE]	49/18 (36,7)	6,0 [2,0; NE]	HR: 1,02 [0,51; 2,00] 0,9669	
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	46/18 (39,1)	5,9 [2,1; NE]	49/23 (46,9)	2,9 [1,4;14,2]	HR: 0,66 [0,34; 1,28] 0,2357	
<i>Eingeschränkte Körperwahrnehmung</i>	46/28 (60,9)	1,0 [0,8; 1,5]	49/28 (57,1)	0,8 [0,7; 2,1]	HR: 0,80 [0,45; 1,41] 0,4914	
<i>Sexuelle/vaginale Probleme</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/1 (2,0)	0,7 [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC	
<i>Rücken- und Beckenschmerzen</i>	46/17 (37,0)	9,8 [2,8; NE]	49/21 (42,9)	2,9 [2,0;12,4]	HR: 0,70 [0,35; 1,36] 0,2935	
<i>Kribbeln/Taubheitsgefühl</i>	46/28 (60,9)	1,4 [0,8; 2,9]	49/33 (67,3)	1,4 [0,8; 2,1]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2388	
<i>Muskulärer Schmerz</i>	46/23 (50,0)	2,1 [1,0; 4,1]	49/29 (59,2)	1,3 [0,8; 2,2]	HR: 0,67 [0,37; 1,19] 0,1937	
<i>Haarausfall</i>	46/33 (71,7)	0,7 [0,7; 0,8]	49/34 (69,4)	0,7 [0,7; 0,8]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,7665	
<i>Geschmacksveränderung</i>	46/24 (52,2)	2,0 [0,9; 2,9]	49/31 (63,3)	2,0 [1,3; 2,8]	HR: 0,82 [0,47; 1,42] 0,4886	
EQ-5D-5L VAS						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	3,5 [1,3;14,5]	49/18 (36,7)	6,0 [1,4; NE]	HR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,4363	

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
PGIS						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	1,4 [0,8;15,2]	49/24 (49,0)	1,5 [1,4; 5,1]	HR: 1,00 [0,53; 1,87] 0,9966	
PGIC						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/11 (22,4)	NE [NE; NE]	HR: 0,43 [0,14; 1,24] 0,1245	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen						
<i>Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand</i>	46/24 (52,2)	2,4 [0,8; 11,4]	49/28 (57,1)	2,0 [1,3; 3,4]	HR: 0,74 [0,42; 1,30] 0,3181	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Körperfunktion</i>	46/21 (45,7)	5,0 [2,1; NE]	49/30 (61,2)	1,5 [1,3; 4,2]	<b>HR: 0,46</b> <b>[0,25; 0,83]</b> <b>0,0110</b>	
<i>Rollenfunktion</i>	46/29 (63,0)	2,1 [1,4; 2,7]	49/29 (59,2)	1,5 [0,7; 2,2]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,6558	
<i>Emotionale Funktion</i>	46/18 (39,1)	8,7 [4,2; NE]	49/20 (40,8)	4,2 [2,0; NE]	HR: 0,71 [0,37; 1,37] 0,3236	
<i>Kognitive Funktion</i>	46/25 (54,3)	2,1 [0,9; 4,1]	49/28 (57,1)	2,1 [1,4; 3,5]	HR: 0,91 [0,52; 1,59] 0,7691	
<i>Soziale Funktion</i>	46/26 (56,5)	1,5 [1,0; 2,8]	49/22 (44,9)	2,7 [1,4; NE]	HR: 1,46 [0,80; 2,69] 0,2079	
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen						
<i>Sexuelles Interesse</i>	46/11 (23,9)	NE [NE; NE]	49/12 (24,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,93 [0,39; 2,19] 0,8528	
<i>Sexuelle Aktivität</i>	46/9 (19,6)	NE [NE; NE]	49/6 (12,2)	NE [NE; NE]	HR: 1,08 [0,36; 3,38] 0,8830	
<i>Sexuelles Vergnügen</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/0 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC	

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N <sup>a</sup> /n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Sicherheit</b>						
UE	44/44 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	46/46 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,14 [0,75; 1,73] 0,5640	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	44/24 (54,5)	7,2 [1,6; NE]	46/29 (63,0)	1,9 [0,7; NE]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2158	
SUE	44/16 (36,4)	NE [NE; NE]	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	HR: 0,94 [0,46; 1,94] 0,8747	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	44/9 (20,5)	NE [NE; NE]	46/6 (13,0)	NE [NE; NE]	HR: 1,49 [0,54; 4,47] 0,4490	
UESI	44/27 (61,4)	2,0 [0,7; NE]	22 (47,8)	NE [NE; NE]	HR: 1,54 [0,88; 2,73] 0,1325	
<p>Quelle: [10].</p> <p>Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patientinnen.</p> <p>b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) je Endpunkt bewertet.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen [11, 12]. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz [13].

Für Patientinnen mit dMMR-Status zeigte sich bei Behandlung mit Durvalumab+CTx ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89];  $p=0,0263$ ). Das Sterberisiko wurde hierbei mehr als halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 15,2% der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und 36,7% der Patientinnen im CTx-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 23,7 Monate.

### *Fazit Mortalität*

Die Ergebnisse zeigten für Patientinnen mit dMMR-Status eine statistisch signifikante, beträchtliche Reduktion des Sterberisikos. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

## ***Morbidität***

### *Fortschreiten der Erkrankung*

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, mit dem eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergehen kann [14].

Für das PFS zeigte sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,82];  $p=0,0100$ ). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 57%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 51,0% der Patientinnen im CTx-Arm ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während dies im Durvalumab+CTx-Arm lediglich 32,6% der Patientinnen betraf. Für Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm wurde das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen dieses für Patientinnen im Vergleichsarm bereits nach 7,0 Monaten erreicht wurde.

Die klinisch relevanten Ergebnisse zum PFS werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT in den supportiven Analysen zur Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2) sowie zu Folgetherapien (Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)) und zum Behandlungsabbruch (TDT). Für das PFS2 ergab sich eine klinisch relevante Risikoreduktion um 67%. Die mediane TFST bzw. TSST wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 8,8 Monate (TFST) bzw. 16,9 Monate (TSST). Die mediane TDT betrug unter Durvalumab+CTx 21,2 Monate im Vergleich zu 6,7 Monaten unter CTx. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

*Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und können eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität bedeuten. Die Verzögerung der Verschlechterung tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern.

*EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

*EQ-5D-5L VAS*

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

*PGIS und PGIC*

Für die beiden indikationsübergreifenden Erhebungsinstrumente zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*Fazit Morbidität (Fortschreiten der Erkrankung und patientenberichtete Morbidität)*

Hinsichtlich der Morbidität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen ist per se ein patientenrelevanter Endpunkt [15]. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein wesentliches Ziel der Therapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar [6, 16].

*EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)*

Es zeigte sich in der Skala Körperfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,46 [0,25; 0,83]; p=0,0110) zwischen den Studienarmen. Hierbei wurde das Risiko für eine Verschlechterung unter der Therapie mit Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT um 54% verringert.

*EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen)*

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

### *Fazit patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

### **Sicherheit**

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, können zudem einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:in haben und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Bei der Ergebnisinterpretation der UE in der Studie DUO-E ist generell zu beachten, dass sich im Interventionsarm nach der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab eine Behandlung mit Durvalumab anschließt, im Vergleichsarm jedoch nur eine Behandlung mit Placebo. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr UE zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Durch die Behandlung mit Durvalumab+CTx ergaben sich im Vergleich zu CTx für Patientinnen mit dMMR-Status in keiner der untersuchten UE Gesamtraten statistisch signifikante Unterschiede.

Unter Durvalumab+CTx zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für schwere bzw. schwerwiegende UE in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (jeweils HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0401). Während diese UE im Durvalumab+CTx-Arm bei keiner der Patientinnen eintraten, war dies bei 8,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall.

Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile bei schweren UE in dem PT Anämie. Während ein solches Ereignis im Durvalumab+CTx-Arm bei 6,8% der Patientinnen eintrat, war dies bei 21,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall (HR [95%-KI]: 0,29 [0,07; 0,96]; p=0,0489).

### *Fazit Sicherheit*

In der Studie DUO-E zeigte die Kombination von Durvalumab+CTx allgemein eine gute Verträglichkeit. Die zusätzliche Gabe von Durvalumab zur Chemotherapie zeigte keine zusätzlichen Sicherheitssignale im Vergleich zu Chemotherapie allein.

In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx gegenüber der zVT für den Endpunkt Sicherheit für Patientinnen mit dMMR-Status **nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Mit der Studie DUO-E liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussage-sicherheit aufweisen. Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status stellt Durvalumab+CTx eine zielgerichtete, hoch-wirksame Therapieoption dar, welche ein mit der zVT vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist und die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten im AWG erweitert.

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Durvalumab+CTx statistisch signifikante sowie klinisch- und patientenrelevante Vorteile bietet. Das Sterberisiko der Patientinnen konnte um 62% und das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben um 57% reduziert werden. Die statistisch signifikanten sowie klinisch- und patientenrelevanten Vorteile wurden durch die supportiven Wirksamkeitsendpunkte PFS2, Folgetherapien (TFST und TSST) und Be-handlungsabbruch (TDT) bestätigt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Erhalt ein wesentliches Therapieziel für Patient:innen darstellt, konnte unter Durvalumab+CTx aufrechterhalten werden. In Bezug auf die Skala Körperfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass das Therapieregime Durvalumab+CTx mit Placebo+CTx verglichen wird. Vor diesem Hintergrund ist der positive Effekt der Therapie auf das Gesamt-überleben und die übrigen Wirksamkeitsendpunkte bei einem mit Placebo+CTx vergleichbaren Sicherheitsprofil, bemerkenswert.

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) der Patientinnen mit dMMR-Status eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Für die Teilpopulation 2 der Patientinnen mit dMMR-Status liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation): Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen	Beträchtlich
Teilpopulation 2: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt	Nicht belegt

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-214. 2023.
2. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Dezember 2023]. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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), Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). 2024.
4. Moore KN, Tian C, McMeekin DS, Thigpen JT, Randall ME, Gallion HH. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer?: a Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. *Cancer*. 2010;116(23):5407-14.
5. Marth C, Prabhu V, Kelkar S, Zhang J, Ogando O. Real-world outcomes and healthcare resource utilization in recurrent or advanced endometrial cancer patients rechallenged with platinum chemotherapy in Europe (062). *Gynecol Oncol*. 2023;176 S2-S53.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, AWMF Registernummer: 032-034OL. 2024.
7. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platinbasierter Therapie) BAnz AT. 2022;27.01.2022 B1.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt). BAnz AT. 2023;03.03.2023 B3.
10. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.
13. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
14. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.1, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020.
15. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2023 [09.07.2024]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) SJ. Patientinnenleitlinie Krebs des Gebärmutterkörpers. 2023.
17. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
19. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol (Version 5, 07.06.2022) - A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). 2022.
20. AstraZeneca AB. Statistical Analysis Plan (Version 4, 24.11.2022) - A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). 2022.
21. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Version 1, 21.09.2023) - A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). 2023.

22. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Pepin JT, Sundborg M, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;10.1200/JCO.23.02132.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 -in Kraft getreten am 20. Februar 2024. 2023.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
25. AstraZeneca AB. Clinical Study Report (Version 1, 21.09.2023) - Section 14.1, 14.3, 14.4. 2023.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
28. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(5): [17].
29. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2607-12.
30. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):520-9.
31. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):179-86.
32. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):3-8.
33. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
34. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E, et al. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *European Journal of Cancer*. 2019;121:55-63.
35. Velikova G CC, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C,. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012;10:141-9.
36. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.

37. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
38. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3<sup>rd</sup> Edition). 2001.
39. Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV, Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer.* 2011;47(2):183-90.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib). 2022.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab). 2022.
42. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L. User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument (Version 3.0). 2019.
43. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-5L 2024 [18.06.2024]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
44. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
45. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain.* 2008;9(2):105-21.
46. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG). Manual der Gynäkologischen Onkologie. Stand 2023. 2023.
47. Bauerschmitz GJ, Hellriegel M, Emons G. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. *Der Gynäkologe.* 2017;50(12):914-9.
48. Ouassou K, Klingelhöfer D, Brüggmann D. Endometriumkarzinom. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie.* 2020;70(6):287-91.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). 2015.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Galcanezumab. 2019.
53. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E3 - Structure and Content of Clinical Study Reports (Step 5 Version) (CPMP/ICH/137/95). 1996.
54. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 (R2) Guideline for Good Clinical Practice (Step 5 Version) (CPMP/ICH/135/95). 2016.
55. ClinicalTrials.gov. NCT04269200. Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04269200>.
56. EU Clinical Trials Register. 2019-004112-60. A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004112-60>.
57. WHO International Clinical Trials Registry Platform. NCT04269200. Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer DUO-E. 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269200>.
58. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2019-004112-60-LT. A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-LT>.
59. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2019-004112-60-HU. A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-HU>.

60. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2019-004112-60-DE. A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. 2024 [05.07.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-DE>.
61. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
62. Bendalis GmbH. Fachinformation. Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Januar 2023]. 2023.
63. AxioNovo GmbH. Fachinformation. axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Februar 2020]. 2020.
64. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Auflage.: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.); 2023.
65. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.07.2024
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	_ <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Durvalumab.mp.	1.232
2	Imfinzi.mp.	21
3	(MEDI4736 or MEDI-4736 or MEDI 4736).mp.	291
4	1428935-60-7.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	1.277
6	exp Carcinoma, Endometrioid/ or exp Endometrial Neoplasms/	1.195
7	exp Uterine Neoplasms/	5.448
8	((endometr* or uter*) adj10 (cancer* or carcino* or tumo?* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or cystadenocarcinom*)).mp.	10.379
9	6 or 7 or 8	10.379
10	5 and 9	44
11	remove duplicates from 10	<b>32</b>
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
<b>Datum der Suche</b>	02.07.2024
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Durvalumab.mp.	1.886
2	Imfinzi.mp.	21
3	(MEDI4736 or MEDI-4736 or MEDI 4736).mp.	56
4	1428935-60-7.rn.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	1.904
6	exp Carcinoma, Endometrioid/ or exp Endometrial Neoplasms/	2.7107
7	exp Uterine Neoplasms/	152.119
8	((endometr* or uter*) adj10 (cancer* or carcino* or tumo?* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or cystadenocarcinom*)).mp.	187.188
9	6 or 7 or 8	187.207
10	5 and 9	33
11	randomized controlled trial.pt.	616.258
12	controlled clinical trial.pt.	95.564
13	randomi#ed.ab.	777.022
14	placebo.ab.	249.612
15	clinical trials as topic.sh.	202.739
16	randomly.ab.	436.634
17	trial.ti.	312.527
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.658.778
19	exp animals/ not humans.sh.	5.236.720
20	18 not 19	1.530.519
21	randomized controlled trial.pt.	616.258
22	randomi#ed.mp.	1.127.747
23	placebo*.mp.	272.282
24	21 or 22 or 23	1.206.010
25	10 and 20	14
26	10 and 24	11
27	25 or 26	14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

28	limit 27 to (english or german)	14
29	remove duplicates from 28	<b>14</b>
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.07.2024
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp durvalumab/	12.271
2	Durvalumab.mp.	12.645
3	Imfinzi.mp.	302
4	(MEDI4736 or MEDI-4736 or MEDI 4736).mp.	727
5	1428935-60-7.rn.	12.120
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	12.707
7	exp endometrium carcinoma/ or exp endometrium cancer/ or exp endometrium tumor/	87.887
8	exp uterus carcinoma/ or exp uterus cancer/ or exp uterus tumor/	257.579
9	((endometr* or uter*) adj10 (cancer* or carcino* or tumo?* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or cystadenocarcinom*)).mp.	270.276
10	7 or 8 or 9	292.894
11	6 and 10	665
12	random*.tw.	2.086.159
13	placebo*.mp.	541.081
14	double-blind*.tw.	253.315
15	12 or 13 or 14	2.370.143
16	11 and 15	98
17	16 not Medline.cr.	96
18	limit 17 to (english or german)	96
19	remove duplicates from 18	<b>87</b>
<p>a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>ClinicalTrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(DURVALUMAB OR IMFINZI OR MEDI4736) AND (ENDOMETRIAL OR ENDOMETRIUM OR ENDOMETRIOID OR UTERINE OR UTERUS OR UTERI)
<b>Treffer</b>	<b>25</b>
a: Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil für Durvalumab aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR (MEDI AND 4736) OR 1428935-60-7.	

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>EU Clinical Trials Register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	SearchTerm
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(DURVALUMAB OR IMFINZI OR MEDI4736) AND (ENDOMETRIAL OR ENDOMETRIUM OR ENDOMETRIOID OR UTERINE OR UTERUS OR UTERI OR ENDOMETR* OR UTER*)
<b>Treffer</b>	<b>17</b>
a: Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil für Durvalumab aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR (MEDI AND 4736) OR 1428935-60-7.	

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	SearchTerm
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(DURVALUMAB OR IMFINZI OR MEDI4736) AND (ENDOMETRIAL OR ENDOMETRIUM OR ENDOMETRIOID OR UTERINE OR UTERUS OR UTERI OR ENDOMETR* OR UTER*)
<b>Treffer</b>	<b>23</b>
a: Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil für Durvalumab aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR (MEDI AND 4736) OR 1428935-60-7.	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
<b>Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2</b>		
1	Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. International journal of gynecological cancer. 2024	Publikationstyp
2	Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, Scambia G, Puglisi F, Pignata S. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2024:125,102701	Publikationstyp
<b>Teilpopulation 2<sup>a</sup></b>		
3	Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Pepin JT, Sundborg M, 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. Journal of Clinical Oncology. 2024:42(3), 283	Population
a: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch anhand des Kriteriums Population ausgeschlossen.		

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<b>Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2</b>			
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT03439085	Anderson Cancer Center MD. 2022 Feb 14. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid-encoding Interleukin-12/HPV DNA Plasmids Therapeutic Vaccine INO-3112 and Durvalumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Human Papillomavirus Associated Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439085</a>	Population
2	NCT03452332	Anderson Cancer Center MD. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiation Therapy, Tremelimumab and Durvalumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03452332">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03452332</a>	Population
3	NCT04015739	ARCAGY/ GINECO GROUP. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Tri Association in Patient With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Relapse. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04015739">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04015739</a>	Population
4	NCT06152523	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Monalizumab and MEDI5752 in Patients With MSI and/or dMMR Metastatic Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06152523">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06152523</a>	Intervention
5	NCT03830866	AstraZeneca. 2023 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03830866">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03830866</a>	Population
6	NCT05489211	AstraZeneca. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Dato-Dxd as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489211">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489211</a>	Intervention
7	NCT03277482	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Durvalumab, Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277482">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277482</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT03833479	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario. ClinicalTrials.gov: TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833479">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833479</a>	Population
9	NCT03228667	ImmunityBio I. 2023 Aug 29. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667</a>	Intervention
10	NCT03951415	Leiden University Medical Center. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Olaparib in Metastatic or Recurrent Endometrial Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03951415">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03951415</a>	Studientyp
11	NCT05255653	Leiden University Medical Center. 2023 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05255653">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05255653</a>	Intervention
12	NCT02725489	Mary Crowley Medical Research Center. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Durvalumab and Vigil in Advanced Women's Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02725489">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02725489</a>	Intervention
13	NCT02671435	MedImmune LLC. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Durvalumab (MEDI4736) and Monalizumab in Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02671435">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02671435</a>	Intervention
14	NCT03015129	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Endometrial Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03015129">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03015129</a>	Intervention
15	NCT04739800	National Cancer Institute. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739800">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739800</a>	Population
16	NCT03660826	National Cancer Institute. 2024 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826</a>	Intervention
17	NCT03983954	NeoTX Therapeutics Ltd.. 2024 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03983954">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03983954</a>	Intervention
18	NCT03682289	Rahul A.. ClinicalTrials.gov: Ceralasertib (AZD6738) Alone and in Combination With Olaparib or Durvalumab in Patients With Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682289">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682289</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT04443322	RenJi H. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Lenvatinib in Participants With Locally Advanced and Metastatic Hepatocellular Carcinoma (Dulect2020-1). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443322">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443322</a>	Population
20	NCT04800978	Samsung Medical Center. ClinicalTrials.gov: Combination of Durvalumab and BVAC-C in Patients With HPV 16 or 18 Positive Cervical Cancer Failure to First-Line Platinum-based Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800978">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800978</a>	Population
21	NCT04444193	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Lenvatinib in Participants With Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04444193">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04444193</a>	Intervention
22	NCT04918628	Taizhou H. 2021 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Chemotherapy and Anti-PD-1 Antibody in Patients With Stage IIC2-IVB Cervical Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04918628">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04918628</a>	Population
23	NCT03518606	UNICANCER. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Metronomic Oral Vinorelbine Plus Anti-PD-L1/Anti-CTLA4 Immunotherapy in Patients With Advanced Solid Tumours. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518606">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518606</a>	Intervention
24	NCT04631731	Western Sydney Local Health District. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731</a>	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
25	2016-004750-15	AIO-Studien-gGmbH. 2017 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab compared to doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004750-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004750-15</a>	Population
26	2019-004284-51	Amsterdam UMC, VU University Medical Center. 2020 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory study of durvalumab (MEDI4736) uptake during concurrent chemoradiotherapy in stage III NSCLC patients using 89Zr-labeled durvalumab PET. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004284-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004284-51</a>	Population
27	2018-002281-39	ARCAGY GINCO. 2020 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A GINECO phase II trial assessing the safety and efficacy of the Bevacizumab (FKB238), Olaparib (MEDI 4736) and Durvalumab combination in patients with advanced epithelial ovarian cancer in relapse: BOLD. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002281-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002281-39</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	2017-004632-11	AstraZeneca AB. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004632-11</a>	Population
29	2022-000776-19	AstraZeneca AB. 2022 Nov 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19</a>	Intervention
30	2014-001105-41	Celgene Corporation. 2014 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, randomized, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of nab-paclitaxel (ABI-007) with epigenetic modifying therapy of CC-486, and nab-paclitaxel monotherapy as second-line treatment in subjects with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): ABOUND.2L. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41</a>	Population
31	2014-002675-29	Celgene Corporation. 2015 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, International, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CC-486 (oral azacitidine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes Who Fail to Achieve an Objective Response to Treatment With Azacitidine for Injection or Decitabine. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002675-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002675-29</a>	Population
32	2015-003596-30	Celgene International II SA. 2016 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter, Open-label, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azacitidine Subcutaneous in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Previously Untreated Subjects with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or in Elderly (≥ 65 years) Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Not Eligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003596-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003596-30</a>	Population
33	2016-003801-32	Celgene International II SA. 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	2020-004938-38	Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2021 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: ADVANCE: A phase II single-arm, open-label study of Atezolizumab and Derazantinib for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions/rearrangements. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004938-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004938-38</a>	Population
35	2022-001114-19	Institut Bergonié. 2023 Apr 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001114-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001114-19</a>	Population
36	2018-004575-12	Leiden University Medical Center. 2019 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: DOMEK - phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib in Metastatic/recurrent Endometrial Cancer, a DGOG trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004575-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004575-12</a>	Studientyp
37	2021-000518-40	Leiden University Medical Center. 2022 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: RAINBO: Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On molecular features, TransPORTEC platform trials - The MMRD-GREEN trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000518-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000518-40</a>	Intervention
38	2017-002805-36	NSGO. 2017 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: NSGO-OV-UMB1; ENGOT-OV30: A phase II umbrella trial in patients with relapsed ovarian cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002805-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002805-36</a>	Population
39	2016-000764-42	UNICANCER. 2016 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial Testing Durvalumab Combined With Endocrine Therapy in Patients With ER+/Her2- Breast Cancer Eligible for Neoadjuvant Endocrine Therapy And Who Present CD8+ T Cell Infiltration After 4-6 Weeks Exposure to Immune-Attractant. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000764-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000764-42</a>	Population
40	2021-004061-13	VHIO Vall d'Hebron Institute of Oncology. 2022 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Single cell characterization of persistent cells upon treatment with durvalumab (MEDI4736) with or without tremelimumab in MSS and MSI colorectal and endometrial tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004061-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004061-13</a>	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
41	NL-OMON49312	Academisch MC. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: DOMEK - phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib in Metastatic/recurrent Endometrial Cancer, a DGOG trial. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49312">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49312</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	EUCTR2018-002281-39-FR	ARCAGY-GINCO. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Bevacizumab, Olaparib and Durvalumab combination in patients with advanced epithelial ovarian cancer in relapse. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002281-39-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002281-39-FR</a>	Population
43	NCT03830866	AstraZeneca. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830866">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830866</a>	Population
44	NCT05489211	AstraZeneca. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Study of Dato-Dxd as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489211">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489211</a>	Intervention
45	EUCTR2022-000776-19-PL	AstraZeneca AB. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Master Protocol of Dato-DXd as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000776-19-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000776-19-PL</a>	Intervention
46	PER-056-18	AstraZeneca AB. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, GLOBAL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF DURVALUMAB IN COMBINATION WITH AND FOLLOWING CHEMORADIOTHERAPY COMPARED TO CHEMORADIOTHERAPY ALONE FOR TREATMENT IN WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER (CALLA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-056-18">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-056-18</a>	Population
47	NCT03277482	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Durvalumab, Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277482">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277482</a>	Intervention
48	NCT03951415	Leiden University Medical Center. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Durvalumab and Olaparib in Metastatic or Recurrent Endometrial Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951415">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951415</a>	Studientyp
49	EUCTR2021-000518-40-NL	Leiden University Medical Center. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: RAINBO: Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On molecular features, The MMRD-GREEN trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000518-40-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000518-40-NL</a>	Intervention
50	NCT05255653	Leiden University Medical Center. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255653">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255653</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	NL-OMON20492	Leiden University Medical Center. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Durvalumab and Olaparib in Metastatic or recurrent Endometrial Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON20492">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON20492</a>	Studientyp
52	NCT02725489	Mary Crowley Medical Research Center. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Pilot Study of Durvalumab and Vigil in Advanced Women's Cancers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725489">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725489</a>	Intervention
53	NCT03015129	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Jan 16. WHO ICTRP: A Study of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Endometrial Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015129">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015129</a>	Intervention
54	NCT04739800	National Cancer Institute (. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739800">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739800</a>	Population
55	NCT03660826	National Cancer Institute (. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660826</a>	Intervention
56	NCT03983954	NeoTX Therapeutics Ltd.. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983954">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983954</a>	Intervention
57	NCT03682289	Rahul A. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Ceralasertib (AZD6738) Alone and in Combination With Olaparib or Durvalumab in Patients With Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682289">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682289</a>	Intervention
58	NCT04444193	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Durvalumab and Lenvatinib in Participants With Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444193">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444193</a>	Intervention
59	ACTRN12617000106336	University of Sydney. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: A Phase II trial of durvalumab (Medi 4736) in advanced endometrial cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000106336">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000106336</a>	Studientyp
<b>Teilpopulation 2<sup>a</sup></b>			
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT04269200	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04269200">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04269200</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
2	2019-004112-60	AstraZeneca AB. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004112-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004112-60</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
3	NCT04269200	AstraZeneca. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269200">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269200</a>	Population
4	EUCTR2019-004112-60-DE	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-DE</a>	Population
5	EUCTR2019-004112-60-LT	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-LT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-LT</a>	Population
6	EUCTR2019-004112-60-HU	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy (paclitaxel + carboplatin) followed by maintenance durvalumab with or without olaparib for patients with newly diagnosed advanced or recurrent cancer in the lining of the uterus or womb. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004112-60-HU</a>	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>            a: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch anhand des Kriteriums Population ausgeschlossen.</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DUO-E, NCT04269200

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (Paclitaxel+Carboplatin; CTx), gefolgt von Durvalumab (Durvalumab+CTx) oder Durvalumab mit Olaparib (Durvalumab+CTx+Olaparib) bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (CTx) in der Erstlinientherapie.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmerinnen)</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ereignisgesteuert</p> <p><b>Design:</b> parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung <sup>a</sup>	<p><b>CSP Version (Original) (21.10.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Änderungen</li> </ul> <p><b><u>Amendments vor Beginn der Rekrutierung der Patientinnen</u></b></p> <p><b>CSP Version 2.0 (28.10.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinzunahme eines explorativen Ziels für den Vergleich zwischen Durvalumab+Ctx+Olaparib und Durvalumab+CTx.</li> </ul> <p>Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 6: Unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer Blutdruck &gt;160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck &gt;100 mmHg</p> <p><b><u>Amendments nach Start der Rekrutierung der Patientinnen<sup>b</sup></u></b></p> <p><b>CSP Version 3.0 (07.04.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualisierte Formulierung zur Klarstellung, dass die Patientinnen am Tag der Randomisierung mit der Behandlung beginnen sollen (im Falle logistischer Herausforderungen, sollte die Behandlung nicht später als drei Kalendertage nach der Randomisierung beginnen).</li> <li>In der Tabelle "Screening Schedule of Activities" wurde eine neue Zeile für die Blutentnahme für die Genomics-Initiative hinzugefügt und die Anforderungen der Einwilligungserklärung für diese optionale Blutentnahme wurden präzisiert (da diese eine separate Einwilligungserklärung hatte). Die Fußnote (m) wurde neu hinzugefügt, um weitere Einzelheiten zu diesen Anforderungen aufzunehmen.</li> <li>Außerdem wurden Tabellenfußnoten in Tabelle 1 des CSP "Screening Schedule of Activities" überarbeitet:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fußnote (b) wurde geändert, um den Zeitpunkt der Unterzeichnung der Haupteinwilligungserklärung durch die Teilnehmer zu klären.</li> <li>- Fußnote (d) wurde neu hinzugefügt, um die beim Screening zu erfassenden Krankheitsmerkmale zu verdeutlichen (die später im CSP beschrieben wurden). Die Hinzufügung dieser Fußnote führte zu einer Neunummerierung der Fußnoten (d) bis (f) zu (e) bis (g).</li> <li>- Die Fußnoten (f) und (h) wurden überarbeitet, um den Zeitpunkt der Bewertung im Verhältnis zum Beginn der Studienbehandlung zu klären.</li> <li>- Die frühere Fußnote (g) wurde gestrichen, da sie fälschlicherweise im vorherigen CSP aufgenommen worden war.</li> <li>- Fußnote (j) wurde überarbeitet, um die Anforderungen an die TSH-Bestimmung zu klären.</li> <li>• Tabelle 2 des CSP „On-treatment Schedule of Activities“ wurde überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurde klargestellt, dass eine Urinanalyse nur bei klinischer Indikation während des Behandlungszeitraums durchzuführen ist.</li> <li>- Hinzufügung einer EKG-Untersuchung bei Zyklus eins Tag eins, wenn diese Bewertung nicht innerhalb von sieben Tagen nach Behandlungsbeginn durchgeführt wurde.</li> </ul> </li> <li>• Die Tabelle wurde neu formatiert, um die Spalte "At PD" in Tabelle 3 des CSP zu verschieben, da es sich hierbei eher um Nachuntersuchungen nach dem Absetzen der Behandlung handelt.</li> <li>• Fußnoten in Tabelle 2 des CSP „On-treatment Schedule of Activities“ wurden überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fußnote (a) wurde neu hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Patientinnen die Behandlung am Tag der Randomisierung begonnen haben sollten (im Falle logistischer Herausforderungen sollte die Behandlung nicht später als drei Kalendertage nach der Randomisierung begonnen haben). Die Ergänzung dieser Fußnote führte zu einer Neunummerierung aller nachfolgenden Fußnoten.</li> <li>- Fußnote (d) wurde neu hinzugefügt, um die Einzelheiten der Durvalumab-Dosierung ab Zyklus fünf bis sieben zu klären.</li> <li>- Die Fußnote (h) wurde aktualisiert, um einen Querverweis auf weitere Einzelheiten der erforderlichen Labortests zu geben.</li> <li>- Die Fußnoten (i), (j), (k), (m), (o) und (p) wurden aktualisiert, um den zeitlichen Ablauf der einzelnen Untersuchungen zu verdeutlichen.</li> <li>- Die Fußnote (n) wurde hinzugefügt, um die Einzelheiten der CA-125-Tests zu klären.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die frühere Fußnote (p) wurde gestrichen, um dem RECIST-Schema zu folgen, das in Tabelle 2 des CSP definiert ist.</li> <li>- Die Fußnote (s) wurde neu hinzugefügt, um den Zeitpunkt der PK- und ADA-Proben zu klären.</li> <li>- Die Fußnoten (t) und (v) wurden aktualisiert, um klarzustellen, dass die Bewertung nur für Patientinnen gilt, die die Studienbehandlung aufgrund eines objektiven Fortschreitens der Krankheit abgebrochen haben.</li> <li>• Tabelle 3 des CSP wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit neu formatiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Spalten für die Monate 8 und 10, in denen nur der Überlebensstatus erhoben wurde, wurden entfernt.</li> <li>- Die Tabelle wurde geändert, um zu zeigen, dass der Überlebensstatus alle zwei Monate erhoben wurde, beginnend im Folgemonat sechs. Die Fußnote (g) wurde entsprechend aktualisiert, um weitere Details zu liefern.</li> <li>- Die Beurteilungen "At PD" wurden von Tabelle 2 nach Tabelle 3 des CSP verschoben, um zu verdeutlichen, dass die Probenentnahme zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit erfolgt, wenn die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Krankheit abgebrochen wurde. Die Fußnote (j) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass die Tumorbioptie bei Fortschreiten der Erkrankung optional ist.</li> </ul> </li> <li>• Außerdem wurden folgende Fußnoten in Tabelle 3 des CSP überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fußnote (b) wurde aktualisiert, um den Zeitraum der Datenerhebung für UE/SUE zu verdeutlichen.</li> <li>- Fußnote (i) wurde aktualisiert, um den Zeitpunkt der PFS2-Bewertungen zu korrigieren.</li> </ul> </li> <li>• Aktualisierung, um die jüngsten Zulassungen für Pembrolizumab und Lenvatinib zu ergänzen.</li> <li>• Aktualisierung von Informationen zur Zulassung von Durvalumab und Olaparib.</li> <li>• Ein neuer Abschnitt zur Rationale der Olaparib/Durvalumab Kombinationstherapie wurde ergänzt.</li> <li>• Ein neuer Unterabschnitt wurde hinzugefügt, um hervorzuheben, dass die Strategien zur Risikominderung im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie in neuen Anhängen (Anhang J und Anhang K des CSP) enthalten sind.</li> <li>• Klarstellung, dass die gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg Durvalumab für Patientinnen, deren Körpergewicht auf <math>\leq 30</math> kg fällt, nur ab Zyklus fünf bis sieben der Studie relevant ist.</li> <li>• Überarbeitete Definition des Begriffs Behandlungsende und des Zeitpunkts, zu dem die Studienteilnahme einer Patientin als abgeschlossen betrachtet wird. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde ein neuer Abschnitt hinzugefügt, in dem die Maßnahmen zur Schadensbegrenzung im Zusammenhang mit zivilen Krisen, Naturkatastrophen oder Krisen im Bereich der öffentlichen Gesundheit (z. B. COVID-19) beschrieben werden, die sich auf die Durchführung klinischer Studien und die Patientensicherheit auswirken könnten.</li> <li>• Ein neuer Anhang J wurde aufgenommen, um weitere detaillierte Anleitungen zu Änderungen im Zusammenhang mit der Schadensbegrenzung von Studienunterbrechungen aufgrund von zivilen Krisen, Naturkatastrophen oder Krisen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu geben.</li> <li>• Ein neuer Anhang K wurde aufgenommen, um weitere detaillierte Leitlinien für die Aufnahme neuer Patientinnen und das Management von Patientinnen mit bestätigter oder vermuteter COVID-19-Infektion, die mit Olaparib/Placebo und Durvalumab/Placebo behandelt wurden, zu geben.</li> <li>• Klarstellung der Anforderungen für den Beginn der Olaparib/Placebo-Behandlung ab Zyklus fünf bis sieben und Erhöhung der maximal zulässigen Verzögerung für den Beginn der Olaparib/Placebo-Behandlung von sieben Wochen auf neun Wochen nach der letzten Chemotherapie-Gabe.</li> <li>• Die Anforderung einer zusätzlichen Untersuchung wurde gestrichen, um dem RECIST-Schema zu folgen, das in Tabelle 2 des CSP definiert ist.</li> <li>• Es wurden Hinweise für die Fortsetzung der Durvalumab/Placebo-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie und vor Beginn der Olaparib-Behandlung hinzugefügt.</li> <li>• Klarstellung von Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anforderungen für das Unterzeichnen der Patienteninformation und Einwilligungserklärung in Einschlusskriterium 2 wurden präzisiert.</li> <li>- In Einschlusskriterium 5 wurde präzisiert, dass Patientinnen mit Rezidiv, die innerhalb von zwölf Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine Krebstherapie erhalten haben ausgeschlossen waren.</li> <li>- Definition des postmenopausalen Status in Einschlusskriterium 9 wurde präzisiert.</li> <li>- Streichung des zulässigen 28-Tage-Fensters aus dem Einschlusskriterium 11.</li> </ul> </li> <li>• Klarstellung von Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterium 16 wurde überarbeitet, um den Wortlaut bezüglich des Ausschlusses von Patientinnen mit vorheriger Exposition gegenüber einer immunvermittelten Therapie zu verdeutlichen.</li> <li>- Das Sternchen wurde aus den Ausschlusskriterien 20 und 21 entfernt, diese sind nicht für das Pre-Screening erforderlich.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterium 24 wurde überarbeitet, um den Wortlaut bezüglich des Ausschlusses der Teilnahme an einer Interventionsstudie zu verdeutlichen.</li> <li>• Für Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, wurde eine Formulierung über die Anwendung von Verhütungsmitteln gemäß den örtlichen Standardbehandlungsrichtlinien hinzugefügt.</li> <li>• Die Formulierungen zur Akzeptanz bestimmter Verhütungsmethoden wurden ebenfalls überarbeitet.</li> <li>• Klarstellung, dass bei einem erneuten Screening einer Patientin, bei der das erste Screening nicht erfolgreich war, kein neuer E-Code zugewiesen werden darf.</li> <li>• Abschnitt 5.7.1 des CSP wurde überarbeitet, um das 28-Tage-Fenster für Blutproben zu streichen und mit Einschlusskriterium 11 in Einklang zu bringen.</li> <li>• Einzelheiten zum Verfahren für MMR-Wiederholungstests wurden hinzugefügt.</li> <li>• Zusätzliche Informationen, um die zulässige Docetaxel-Substitution für Patientinnen, welche eine Paclitaxel-induzierte persistente periphere Neuropathie entwickeln, wurden ergänzt.</li> <li>• Klarstellung der Carboplatin-Dosierung für Patientinnen, welche zuvor eine Strahlentherapie im Beckenbereich erhalten haben.</li> <li>• Klarstellung, dass bei einer Entblindung beide Studientherapien abgebrochen werden müssen, die Patientin jedoch an allen weiteren Verfahren und Maßnahmen nach CSP teilnehmen sollte.</li> <li>• Es wurde ein Satz über den Zweck von Patiententagebüchern hinzugefügt, und der Text über die Aufzeichnung von UE in Patiententagebüchern wurde entfernt. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Tabelle 7 (verbotene Arzneimittel) und Tabelle 8 (eingeschränkte Arzneimittel) des CSP wurden aktualisiert zur Darstellung, auf welches Studienpräparat sich das Verbot bzw. die Einschränkung bezieht.</li> <li>• Aktualisierte Anweisungen für die eingeschränkte gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite, sensitiven CYP3A4-Substraten, CYP2B6-Substraten, OCT1-, MATE1- und MATE2K-Substraten, OAT3-Substraten, BCRP-Substraten, P-gp-Substraten und Antikoagulanzen wurden ergänzt.</li> <li>• Der Link zum Portal für Dosierungsänderungen und TMG für Durvalumab wurde entfernt. Die TMG wurden der Prüfzelle als Anhang zum Prüfplan zur Verfügung gestellt und wurde im „Site Master File“ abgelegt. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Überarbeitete Anweisung zur Nutzung von ePRO. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance in Tabelle 12 (Klinische Chemie) sowie der Zeitpunkte der Untersuchungen in den Fußnoten der Tabelle. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Die Einzelheiten und Zeitpunkte der Gerinnungsuntersuchungen wurden überarbeitet.</li> <li>• Klarstellung zur Überwachung der Vitalparameter und zur Meldung von UE.</li> <li>• Klarstellung der Maßnahmen für bestätigte UE Pneumonitis. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Die Definition der UESI wurde umformuliert.</li> <li>• Aufnahme von Pemphigoid und Immunthrombozytopenie in die UESI-Liste.</li> <li>• Aktualisierung der UESI-Liste, um MDS/AML von einem wichtigen potenziellen Risiko in ein wichtiges identifiziertes Risiko zu ändern.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass das Referenzdokument für die Definition der Erwartbarkeit/Listbarkeit die IB für Medikamente von AstraZeneca ist. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Klarstellung der Entnahme der Durvalumab-PK-Proben (die Proben vor der Verabreichung sollten innerhalb von einer Stunde vor der Verabreichung entnommen werden).</li> <li>• Klarstellung, dass die Darstellung der Sicherheitsdaten nach Behandlungsgruppen wie bei der Randomisierung erfolgt, da Olaparib/Placebo ab Zyklus fünf bis sieben nach der Baseline verabreicht wird. Dies ermöglicht eine Zusammenfassung des zugrunde liegenden Sicherheitsprofils, das die Patientinnen bei der Erstverschreibung der Therapie hätten erwarten sollen.</li> <li>• Es wurde ergänzt, dass zusätzliche Analysen erforderlich gewesen sein könnten, um die Auswirkungen von COVID-19 auf die Studiendurchführung zusammenzufassen.</li> <li>• Der TOI-Score aus der PRO-Analyse wurde entfernt und durch EORTC QLQ-C30- und QLQ-EN24-Scores ersetzt.</li> <li>• Aktualisierte Definition von UE. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> </ul> <p><b>CSP Version 4.0 (17.12.2021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung von Informationen zu Durvalumab und der Zulassung.</li> <li>• Die Anforderung, dass die Urinanalyse beim Abbruch der Behandlung durchgeführt werden muss, wurde gestrichen.</li> <li>• Überarbeitung von Tabelle 3 des „Schedule of Activities“ des CSP während der post-Abbruch follow-up-Phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Fußnote (l) wurde zur pharmakokinetischen Bewertung, "Durvalumab ADA Blutprobe", Monat 6, hinzugefügt.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurde ein zulässiges Zeitfenster (<math>\pm</math> zwei Wochen) für die PFS2-Bewertung hinzugefügt.</li> <li>- Der Text wurde der Tabelle hinzugefügt, um klarzustellen, dass Gewicht, ECOG und Durvalumab ADA-Blutproben nur nach sechs Monaten und nicht alle sechs Monate nach Absetzen der Behandlung erhoben werden müssen.</li> <li>• Aktualisierung vom Text zur Beschreibung des Einschlusses einer chinesischen Kohorte von ca. 129 Patientinnen (randomisiert 1:1:1), die den Studienbehandlungen an Studienzentren in China zugeordnet wurden.</li> <li>• Umformulierung eines Hinweises bezüglich des Starts der Olaparib/Placebo Therapie ab Zyklus fünf bis sieben.</li> <li>• Die Durvalumab Dosierungsanweisungen wurden dahingehend aktualisiert, dass die Größe des Infusionsbeutels so gewählt werden sollte, dass die Endkonzentration zwischen 1-15 mg/ml beträgt.</li> <li>• Klarstellung, dass der Ausschluss aus der Studie aufgrund von fälschlichem Einschluss nur für fehlerhafte Screenings gilt.</li> <li>• Klarstellung der Vorgehensweise zur Erhebung von Endpunkten und Sicherheitsendpunkten bei Patientinnen, welche einen Abbruch der Studie erwägen.</li> <li>• Klarstellung, dass PFS1 Daten weiterhin gemäß RECIST 1.1 bis zur radiologischen Progression erhoben werden sollen.</li> <li>• Der Text aus Anhang I des CSP über "Ethische und regulatorische Anforderungen", "Einwilligung nach Aufklärung", "Schutz von Patientendaten" und "Datenverwaltung" wurde in Anhang D des CSP verschoben. (Es sind keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Der Text "Anweisungen für die IP-Administration zu Hause oder an einem entfernten Standort" wurde entfernt. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Klarstellung innerhalb des gesamten CSP, dass die Chemotherapie für maximal sechs Zyklen fortgeführt werden soll.</li> </ul> <p><b>CSP Version 5.0 (07.06.2022):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Zielkriterien, um den Vergleich von PFS von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx als primäres Zielkriterium zu ergänzen.</li> <li>• Die formale statistische Analyse, die Annahmen zum Stichprobenumfang und der Zeitpunkt der primären Analyse des PFS wurden überarbeitet. Die Strategie der Tests zur Multiplizität wurde dahingehend geändert, dass die zwei wichtigsten PFS-Vergleiche von Interesse (d.h. Durvalumab+CTx vs. CTx und Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx) unabhängig voneinander getestet werden können, wobei jedem Vergleich ein einheitlicher Alpha-Split von 2,5% zugewiesen wird.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darüber hinaus wurde auf der Grundlage externer Daten ein angenommener 3-Monats-Verzögerungseffekt für Durvalumab, wenn in Kombination mit Chemotherapie verabreicht, berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Zweckmäßigkeit-Grenze und des Analysezeitpunktes des PFS.</li> <li>• Text wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass die Pneumonitis von einem wichtigen potenziellen Risiko zu einem potenziellen Risiko für Olaparib umklassifiziert wurde.</li> </ul> <p><b>CSP Version 6.0 (24.01.2023):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der EU CT Nummer.</li> <li>• Ergänzung einer zusätzlichen Bewertung der Retikulozyten vor Beginn der Erhaltungstherapie und anschließend bei klinischer Indikation.</li> <li>• Aktualisierung der Definitionen für das Ende der Studie, um den aktualisierten regulatorischen Anforderungen zu entsprechen.</li> <li>• Aktualisierung der erforderlichen Dauer der Empfängnisverhütung nach der Studienbehandlung von mindestens 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder sechs Monate nach der letzten Dosis von Olaparib/Placebo, je nachdem, was später eintritt. Die Anpassung erfolgte um der aktuellen Version der Leitlinie der Clinical Trial Facilitation and Coordination Group (CTFG) zu entsprechen.</li> <li>• Aktualisierung zum weiteren Zugang zu der Intervention und zur SAE-Berichterstattung nach Ende der Studie.</li> <li>• Ergänzung zusätzlicher Laboruntersuchungen für Patientinnen mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> ab Zyklus vier bis sechs, um die Bewertung der Ursache von schweren Anämien zu unterstützen.</li> <li>• Ergänzung der Leitlinie zu Drogenmissbrauch und Medikamentenmissbrauch zum bestehenden Abschnitt über Medikationsfehler.</li> <li>• Korrektur der Aussage, dass eine weitere Analyse des OS etwa 51 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin durchgeführt werden kann zu etwa 51 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin randomisiert wurde.</li> <li>• Ergänzung eines Leitfadens für die Berichterstattung über schwerwiegende und potenziell schwerwiegende Protokollverstöße.</li> </ul> <p>CSP Version 6.0 ist ausschließlich für den FDA-geforderten Datenschnitt vom 18.10.2023 relevant, da CSP Version 5.0 (07.06.2022) zum Zeitpunkt des DCO1 in Kraft war. Alle Patientinnen in der Gesamtpopulation wurden unter CSP Version 5.0 oder früher eingeschlossen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Vor der Entblindung der Studiendaten vorgenommene Änderungen (Datum der Entblindung: 12.05.2023)</u></b></p> <p><b>SAP Version 2.0 (01.02.2022):</b></p> <p>Ableitung von primären oder sekundären Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass die Zusammenfassungen der Sicherheitsanalysen von Patientinnen, die mindestens eine Dosis eines der Studienpräparate erhalten haben, nach randomisierten Behandlungsgruppen zusammengefasst werden.</li> <li>• Die ausschließlich erlaubten Methoden zur RECIST Bewertung von Zielläsionen in dieser Studie waren CT und MRT.</li> <li>• Spezifizierung, der Bestimmung des Datums der Zensierung für OS, wenn keine telefonische Abfrage des Überlebensstatus erfolgt ist.</li> <li>• Klarstellung der Definitionen für Olaparib UESI und Durvalumab UEPI/UESI und UE.</li> <li>• Aktualisierung der Kategorien der Subgruppenanalysen um die Kategorie „unbekannt“, wo dies zutrifft.</li> <li>• Definition der PD-L1 Grenzwerte als „Tumor Area Positivity Score <math>\geq 1\%</math>“. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen)</li> <li>• Die Definition der beabsichtigten Exposition von Carboplatin und Paclitaxel wurde aktualisiert, um die Substituierung von Carboplatin/Paclitaxel zu ergänzen.</li> </ul> <p>Statistische Analyseverfahren für die primären oder sekundären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass der Behandlungsabbruch als Absetzen aller Studienmedikationen definiert ist.</li> <li>• Klarstellung, dass Stratifizierungsfaktoren als Strata und nicht als Kovariaten in das CPH-Modell aufgenommen werden sollten.</li> </ul> <p>Daten-Präsentation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Expositionszusammenfassungen zur Darstellung der Anzahl der Infusionen anstelle der Anzahl der Zyklen für Chemotherapie und Durvalumab/Placebo.</li> <li>• Familienanamnese von Krebs wurde aus der Liste der zusammenfassenden Daten gestrichen.</li> <li>• Die Beschreibung der Patientendispositionstabelle wurde aktualisiert, um den AstraZeneca-Standard-Outputs zu entsprechen.</li> <li>• Ergänzung des Zeitfensters für die „Safety follow-up“ Visite.</li> </ul> <p>Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen und Zeitpunkte für die chinesische Kohorte wurden definiert. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Die Formulierungen wichtiger Protokollabweichungen wurden aktualisiert, um die Anforderungen zu verdeutlichen und die Kriterien zu aktualisieren.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte Expositionsgleichungen zur Verwendung von Zyklus 7 anstelle von Woche 18 als Ausgangspunkt für die Dosisfrequenzänderung von Durvalumab.</li> <li>• Ergänzung, dass als Reaktion auf die COVID-19 Pandemie zusätzliche Analysen durchgeführt werden sollen.</li> <li>• Die Definition des Safety follow-up wurde aktualisiert und bezieht sich nun auf die letzte Dosis des Präparats anstelle des Datums des Behandlungsabbruchs.</li> </ul> <p><b>SAP Version 3.0 (29.06.2022):</b></p> <p>Ableitung von primären oder sekundären Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der primären Zielkriterien um den PFS-Vergleich von Durvalumab+CTx+Olaparib mit CTx.</li> </ul> <p>Statistische Analyseverfahren für die primären oder sekundären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der statistischen Analyseverfahren, der Annahmen zum Stichprobenumfang und des Zeitpunktes der primären PFS-Analyse. Die Strategie für die Multiplizitätstests wurde geändert, damit die beiden wichtigsten PFS-Vergleiche von Interesse (d. h. Durvalumab+CTx gegenüber CTx und Durvalumab+CTx+Olaparib gegenüber CTx) unabhängig voneinander mit einem gleichen Alpha-Split von 2,5% für jeden Vergleich von Interesse getestet werden können. Darüber hinaus wurde auf der Grundlage externer Daten ein angenommener 3-monatiger Verzögerungseffekt für Durvalumab berücksichtigt, wenn es in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird.</li> <li>• Die Zweckmäßigkeit-Grenze für PFS und der Analysezeitpunkt wurden aktualisiert.</li> </ul> <p><b>SAP Version 4.0 (24.11.2022):</b></p> <p>Ableitung von primären oder sekundären Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die geplante Subgruppenanalyse nach Tumor-Biomarkern wurde um den HRRm-Status (HRRm versus Nicht-HRRm versus Unbekannt) erweitert und ersetzt die zuvor geplante Subgruppenanalyse nach HRD-Status.</li> </ul> <p>Statistische Analyseverfahren für die primären oder sekundären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CA-125 und Vorgeschichte der Debulking-Operation wurden aus den geplanten Subgruppenanalysen und Interaktionstest gestrichen. Das FIGO-Stadium wurde aus den Interaktionstests gestrichen.</li> </ul> <p>Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde eine Korrektur des geschätzten Zeitpunktes der zweiten Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben vorgenommen, die 51 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin stattfinden sollte (fälschlicherweise wurde jedoch angegeben, dass sie 51 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin stattfinden sollte).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass Zusammenfassungen der Anzahl und des Prozentsatzes der Patientinnen mit UE, die zu Dosisänderungen führten, nach Behandlungsarm vorgelegt werden sollten.</li> <li>• Klarstellung, dass für den EORTC QLQ-EN24 insgesamt 13 Skalen/Scores vorliegen (und nicht 11).</li> </ul> <p><b>Änderungen nach Entblindung der Studiendaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelheiten zu den Kriterien, die zum Ausschluss von Beobachtungen aus den PK- und ADA-Analysen verwendet wurden, wurden in dem Dokument über die Kriterien für die Auswertbarkeit der Probanden und die Klassifizierung der Probanden festgehalten. Dieses Dokument wurde am 11.05.2023 vor der Schließung der Datenbank und der Entblindung der Studie fertiggestellt. Aktualisierungen der endgültigen Programmierung des ADA-Analyse-Sets und der PK-Daten wurden jedoch nach der Entblindung vorgenommen.</li> <li>• Nach der Entblindung wurden alle Krebstherapien nach Absetzen der Studienmedikation vom medizinischen Team von AstraZeneca überprüft und in eine der folgenden Therapieklassen eingeordnet: Immuntherapie, Hormontherapie, zytotoxische Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Radiopharmazeutika oder Sonstige. Daher werden die Krebstherapien nach Absetzen nach Therapieklassen gemäß der Beurteilung der Prüfer und gemäß der medizinischen Bewertung durch AstraZeneca zusammengefasst.</li> <li>• Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse nach BRCAm-Status wurde durchgeführt. (Keine relevanten Abschnitte im CSR betroffen.)</li> <li>• Post-hoc-Sensitivitätsanalysen zum PFS wurden durchgeführt, wobei Patientinnen berücksichtigt wurden, die vor dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod eine andere Krebstherapie erhielten.</li> <li>• Eine globale Interaktionstest-Sensitivitätsanalyse, um Faktoren (wie PD-L1) einzubeziehen, die aufgrund unzureichender Ereignisse in der Kategorie "unbekannt" ausgeschlossen wurden.</li> <li>• Post-hoc-Sensitivitätsanalysen des PFS unter Verwendung eines unstratifizierten Max-Combo-Tests mit vier Komponenten und einer unstratifizierten Analyse der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit mit einem AUC-Ansatz wurden durchgeführt.</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Prüfung der Eignung vor dem Screening</b></p> <p>Die beim Pre-Screening zu prüfenden Ein- und Ausschlusskriterien sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.</p> <p><b>Eignung für die Randomisierung</b></p> <p>Die Patientinnen konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien zutrafen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Eignung für die Therapie ab Zyklus fünf bis sieben</b></p> <p>Die Patientinnen sollten maximal sechs Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhalten und mussten mindestens vier Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhalten haben, um Durvalumab/Placebo oder Durvalumab/Olaparib zu erhalten.</p> <p>Nach Abschluss der Chemotherapie sollte das Dosierungsschema Durvalumab/Placebo auf 1500 mg Q4W geändert werden. Die Patientinnen sollten nach Abschluss der Chemotherapie ebenfalls mit Olaparib/Placebo behandelt werden (die Behandlung sollte mindestens drei Wochen und höchstens neun Wochen nach dem letzten Tag der Chemotherapie-Infusion beginnen).</p> <p>Die Patientinnen mussten innerhalb von drei Tagen vor der Verabreichung die folgenden Anforderungen erfüllen, um Olaparib/Placebo erhalten zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin (Hb) <math>\geq 10,0</math> g/dl, ohne Bluttransfusion in den letzten 28 Tagen</li> <li>- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>- Gesamt Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x institutionelle ULN. Patientinnen mit bekanntem Gilbert-Syndrom konnten in Absprache mit den behandelnden Ärzt:innen eingeschlossen werden.</li> <li>- ALT/AST <math>\leq 2,5</math> x institutionelle ULN, für Patientinnen mit Lebermetastasen gilt: ALT und AST <math>\leq 5</math> x institutionelle ULN.</li> </ul> </li> <li>• Kreatinin Clearance (KrCl) <math>&gt; 51</math> ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung, auf der Grundlage eines 24-Stunden-Urintests oder eines anderen validierten Tests gemäß örtlicher Praxis: <math display="block">\text{KrCl} = \frac{(140 - \text{Alter}(\text{Jahre})) \times \text{Gewicht}(\text{kg}) \times 0,85}{\text{Serumkreatinin}(\text{mg/dl}) \times 72}</math> </li> <li>• Es muss bestätigt werden, dass die Patientinnen keine verbotenen Begleitmedikamente erhalten haben, um eine Behandlung mit Olaparib/Placebo zu erhalten.</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p><u>Alter und Geschlecht:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) *Zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 18 Jahre alt und weiblich.</li> </ol> <p><u>Patienteninformation und Einwilligungserklärung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) *Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung nach Aufklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und im CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. Vor allen obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen ist eine schriftliche, datierte und unterzeichnete Einwilligungserklärung vorzulegen.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Japan gilt: Bei Patientinnen im Alter von &lt;20 Jahren sollte eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patientin und ihrer gesetzlichen Vertreter eingeholt werden. Alle Patientinnen müssen sowohl die Voruntersuchungs-Einwilligungserklärung als auch die Haupteinwilligungserklärung unterschreiben (die optionale Einwilligungserklärung der Genominitiative musste jedoch nicht unterschrieben werden):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Die Voruntersuchungs-Einwilligungserklärung gilt für die obligatorische Bereitstellung von Tumorproben und Biomarker-Tests, einschließlich zentraler MMR-Tests.</li> <li>b) Die Haupteinwilligungserklärung, für die Teilnahme an der Studie, enthält auch eine separate Einwilligungserklärung für die explorative Biomarker-Forschungskomponente der Studie (die eine optionale Tumorbiopsie umfasst). Lehnt eine Patientin die Teilnahme an der optionalen explorativen Biomarker-Forschung ab, entstehen der Patientin keine Nachteile. Die Patientin wird nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen.</li> <li>c) Für die Teilnahme an der fakultativen Genominitiative müssen die Patientinnen vor der Entnahme der Blutprobe ihr Einverständnis zur fakultativen genetischen Forschung gegeben haben. Durch eine Ablehnung der Teilnahme entstehen der Patientin keine Nachteile. Sie wird nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen.</li> </ol> <p><u>Krankheitscharakteristika:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) *Histologisch gesicherte Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie, einschließlich Karzinosarkom, jedoch nicht Sarkom.</li> <li>4) Patientinnen mit Endometriumkarzinom in einer der folgenden Kategorien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Neu diagnostizierte Erkrankung in Stadium III (messbar gemäß RECIST 1.1 nach einer Operation oder diagnostischen Biopsie)</li> <li>b) Neu diagnostizierte Erkrankung in Stadium IV (mit oder ohne nachweisbare Erkrankung nach einer Operation oder diagnostischen Biopsie)</li> <li>c) Rezidiv (messbar oder nicht messbar gemäß RECIST 1.1), bei dem die Heilungschancen durch einen chirurgischen Eingriff allein oder in Kombination niedrig sind.</li> </ol> </li> <li>5) *Naivität gegenüber einer systemischen Erstlinien-Krebstherapie. Nur bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ist eine vorherige systemische Krebstherapie nur dann zulässig, wenn sie in einem adjuvanten Setting (als Teil der vorbereitenden/adjuvanten Krebstherapie, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgt sein kann) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Krebstherapie und dem Auftreten des Rezidivs mindestens zwölf Monate liegen.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6) *Es muss eine FFPE-Tumorprobe aus dem lokal begrenzten oder metastasierten Bereich verfügbar sein, die für die Bewertung des MMR-Status mit dem Ventana MMR IHC-Panel geeignet ist. In Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften müssen alle Patientinnen ihr Einverständnis für die Tumorprobe und für den MMR-Test gegeben haben. Die Probe muss während des Pre-Screening-Zeitraums versandt worden sein, und gültige MMR-Testergebnisse (proficient/deficient) müssen vor der Randomisierung an Tag eins des Zyklus eins vorliegen.</p> <p>7) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienbehandlung.</p> <p>8) Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen.</p> <p><u>Fortpflanzungsfähigkeit:</u></p> <p>9) Postmenopausal oder Nachweis eines nicht-gebärfähigen Status bei Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus eins Tag eins und Bestätigung vor der Behandlung in Zyklus eins Tag eins. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie seit zwölf Monaten amenorrhöisch sind, ohne dass eine andere medizinische Ursache vorliegt. Es gelten die folgenden altersspezifischen Anforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frauen &lt;50 Jahre gelten als postmenopausal, wenn sie nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung zwölf Monate oder länger amenorrhöisch waren und wenn sie LH- und FSH-Werte im postmenopausalen Bereich (nach lokal gültigen Grenzwerten) haben.</li> <li>- Frauen ≥50 Jahre gelten als postmenopausal, wenn sie nach Beendigung aller exogenen Hormonbehandlungen zwölf Monate oder länger amenorrhöisch waren, eine strahleninduzierte Menopause hatten und die letzte Menstruation &gt;ein Jahr zurückliegt, eine chemotherapie-induzierte Menopause hatten und die letzte Menstruation &gt;ein Jahr zurückliegt</li> <li>- Frauen, die chirurgisch steril sind (d. h. bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie oder vollständige Hysterektomie), waren teilnahmeberechtigt.</li> </ul> <p><u>Gewicht</u></p> <p>10) Körpergewicht &gt;30 kg.</p> <p><u>Organfunktion</u></p> <p>11) Adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin (Hb) ≥10,0 g/dl</li> <li>- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Thrombozytenzahl ≥100 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Serum Bilirubin ≤1,5 x ULN, Patientinnen mit bekanntem Gilbert-Syndrom können in Absprache mit den behandelnden Ärzt:innen eingeschlossen werden.</li> <li>- ALT/AST ≤2,5 x ULN, für Patientinnen mit Lebermetastasen gilt: ALT und AST ≤5 x ULN.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12) Gemessener oder berechneter Wert der Kreatinin Clearance (KrCl) &gt;51 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts), auf der Grundlage eines 24-Stunden-Urintests oder eines anderen validierten Tests gemäß örtlicher Praxis:</p> $\text{KrCl} = \frac{(140 - \text{Alter}(\text{Jahre})) \times \text{Gewicht}(\text{kg}) \times 0,85}{\text{Serumkreatinin}(\text{mg/dl}) \times 72}$ <p><b>Ausschlusskriterien:</b>  <u>Gesundheitszustand:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Jede ungeklärte Toxizität gemäß NCI CTCAE (Version 5.0) Grad <math>\geq 2</math> aus einer vorangegangenen Krebstherapie mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und den in den Einschlusskriterien definierten Laborwerten. Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen mit Neuropathie Grad <math>\geq 2</math> können nur nach Rücksprache mit den Studienärzt:innen eingeschlossen werden.</li> <li>- Patientinnen mit irreversibler Toxizität, bei denen nicht zu erwarten ist, dass diese sich durch die Behandlung mit Durvalumab oder Olaparib verschlimmert, können nur nach Rücksprache mit den Studienärzt:innen eingeschlossen werden.</li> </ul> </li> <li>2. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß Definition der Prüfärzt:innen) innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Patientinnen müssen sich von den Folgen eines größeren chirurgischen Eingriffs erholt haben. Hinweis: Lokale Operationen von isolierten Läsionen zu palliativen Zwecken oder diagnostische Staging-Eingriffe sind zulässig.</li> <li>3. *Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation.</li> <li>4. *Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation oder zweifache Nabelschnurbluttransplantation.</li> <li>5. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen (Kolitis oder Morbus Crohn), Divertikulitis (mit Ausnahme der Divertikulose), systemischer Lupus Erythematodes, Sarkoidose-Syndrom, Wegener Syndrom (Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis, etc.)). Ausnahmen für dieses Kriterium sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientinnen mit Vitiligo oder Alopezie.</li> <li>- Patientinnen mit Hypothyreose (z. B. infolge des Hashimoto-Syndroms), sofern durch Hormonersatztherapie stabilisiert.</li> <li>- Chronische Hauterkrankungen, die keiner systemischen Therapie bedürfen.</li> <li>- Patientinnen, deren Erkrankung seit fünf Jahren nicht aktiv ist, können nach Absprache mit den Studienärzt:innen eingeschlossen werden.</li> <li>- Patientinnen mit Zöliakie, welche lediglich durch entsprechende Diät kontrolliert ist.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Unkontrollierte Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, laufende oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck &gt;160 mmHg; diastolischer Blutdruck &gt;100 mmHg), instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, interstitielle Lungenerkrankung, schwerwiegende chronische gastrointestinale Erkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen erheblich erhöhen, oder die Fähigkeit der Patientin beeinträchtigen würden, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu geben.</p> <p>7. *Vorgeschichte einer anderen primären malignen Erkrankung, außer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bösartige Erkrankung, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und bei der keine aktive Erkrankung seit mindestens fünf Jahren vor der ersten Studientherapie-Dosis bekannt ist und die ein geringes potenzielles Risiko für ein Wiederauftreten aufweist.</li> <li>- Angemessen behandelter Hautkrebs (nicht Melanom) oder Lentigo maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung.</li> <li>- Angemessen behandeltes in situ-Karzinom ohne Anzeichen einer Erkrankung.</li> </ul> <p>8. *Vorgeschichte einer leptomeningealen Karzinomatose.</p> <p>9. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings der Verdacht auf Hirnmetastasen besteht, sollte vor Studienbeginn ein MRT (bevorzugt) oder ein CT, vorzugsweise mit intravenösem Kontrastmittel, des Gehirns durchgeführt werden.</p> <p>10. Ruhe-EKG, das nach Einschätzung der Prüffärzt:innen auf unkontrollierte, potenziell reversible kardiale Erkrankungen hinweist (z. B. instabile Ischämie, unkontrollierte symptomatische Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, QTcF-Verlängerung <math>\geq 500</math> ms, Elektrolytstörungen usw.), oder Patientinnen mit angeborenem Long-QT-Syndrom.</p> <p>11. *Vorgeschichte einer aktiven primären Immundefizienz.</p> <p>12. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Evaluierung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung und radiografischer Befunde, sowie Tuberkulose-Test nach lokaler Praxis), Hepatitis B (bekanntes positives HbsAg-Ergebnis), Hepatitis C, oder HIV (positiver Test für HIV1/2 Antikörper). Patientinnen mit einer zurückliegenden oder überstandenen HBV-Infektion (definiert als Vorhandensein von anti-HBc und Abwesenheit von HbsAg), sind teilnahmeberechtigt. Patientinnen mit positivem HCV-Antikörpernachweis können nur dann eingeschlossen werden, wenn der PCR-Test für HCV-RNA negativ ist.</p> <p>13. *Myelodysplastisches Syndrom/AML oder Merkmale, die auf MDS/AML hindeuten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Vor- und Begleittherapien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>14. Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</li> <li>15. *Vorausgegangene Therapie mit PARP-Inhibitoren.</li> <li>16. *Jede vorausgegangene Exposition gegenüber einer immunvermittelten Therapie, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, oder Anti-PD-L2-Antikörper, ausgenommen therapeutische Impfstoffe gegen Krebs.</li> <li>17. *Jede zeitgleiche Chemotherapie, Studienmedikation, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. Hormonersatztherapie) ist zulässig. Die vorherige Hormontherapie zur Krebsbehandlung muss mindestens sieben Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung abgesetzt werden.</li> <li>18. Zeitgleiche oder vorausgegangene Einnahme von Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Durvalumab, mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intra nasal, inhalierte topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion).</li> <li>- Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen, die 10 mg/Tag Prednison oder dessen Äquivalent nicht überschreitet.</li> <li>- Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Prämedikation bei CT-Scans).</li> </ul> </li> <li>19. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Hinweis: Eingeschlossene Patientinnen sollten während der Behandlung mit Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation keine Lebendimpfstoffe erhalten.</li> <li>20. Gleichzeitige Anwendung bekannter starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, mit Ritonavir oder Cobicistat verstärkte Protease-Inhibitoren, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil). Vor Beginn der Studienbehandlung ist eine Auswaschphase von zwei Wochen erforderlich.</li> <li>21. Gleichzeitige Einnahme von bekannten starken (z. B. Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin und Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Modafinil). Die erforderliche Auswaschphase vor Beginn der Studienbehandlung beträgt fünf Wochen für Enzalutamid oder Phenobarbital und drei Wochen für andere Wirkstoffe.</li> </ol> <p><u>Frühere/gegenwärtige Erfahrungen mit klinischen Studien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>22. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeiter von AstraZeneca als auch für Mitarbeiter am Prüfzentrum).</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23. Frühere Zuweisung der Studienmedikation in der vorliegenden Studie.</p> <p>24. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Verabreichung eines Prüfpräparats in den letzten zwölf Monaten, oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie.</p> <p><u>Sonstige Ausschlusskriterien:</u></p> <p>25. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eines der Studienmedikamente oder gegen einen der Hilfsstoffe der Studienmedikation.</p> <p>26. *Unfähigkeit, oral verabreichte Medikamente zu schlucken.</p> <p>27. *Jede gastrointestinale Störung, die die Aufnahme der Studienmedikation beeinträchtigen könnte.</p> <p>28. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>29. Patientinnen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht bereit sind, ab Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention eine wirksame Geburtenkontrolle durchzuführen.</p> <p>30. Beurteilung durch die Prüfarzt:innen, dass die Patientin für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist und dass es unwahrscheinlich ist, dass die Patientin die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhält.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie mit 179 aktiven Studienzentren in 22 Ländern (von insgesamt 202 Studienzentren): (Australien (5 Zentren), Belgien (9 Zentren), Brasilien (10 Zentren), Kanada (6 Zentren), China (14 Zentren), Kolumbien (8 Zentren), Estland (2 Zentren), Deutschland (3 Zentren), Griechenland (4 Zentren), Hongkong (1 Zentrum), Ungarn (6 Zentren), Indien (2 Zentren), Israel (5 Zentren), Japan (18 Zentren), Litauen (3 Zentren), Mexiko (6 Zentren), Polen (4 Zentren), Republik Korea (8 Zentren), Russland (8 Zentren), Singapur (3 Zentren), Spanien (7 Zentren), und Vereinigte Staaten (47 Zentren))</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In allen Studienarmen wird platinhaltige Chemotherapie (CTx) als Standardtherapie (SoC) angewendet. Paclitaxel und Carboplatin, sowie Vor- und Begleitmedikation werden vor Ort beschafft und gemäß den Zulassungsinformationen oder den am jeweiligen Studienort geltenden Behandlungsrichtlinien verabreicht. 175 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel und Carboplatin in einer den NCCN-Richtlinien entsprechenden Dosierung (AUC 5 oder AUC 6) werden für mindestens vier, maximal sechs Zyklen im Abstand von drei Wochen per Infusion verabreicht. Hierbei beträgt die Infusionsdauer für Paclitaxel drei Stunden und für Carboplatin eine Stunde. Die Studienmedikationen sollten idealerweise am gleichen Tag in folgender Reihenfolge verabreicht werden: Durvalumab bzw. Placebo (statt Durvalumab), Paclitaxel und Carboplatin.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Placebo (statt Durvalumab)+CTx, gefolgt von Placebo (statt Durvalumab)+Placebo (statt Olaparib)</u></p> <p>In Zyklus 1 bis mindestens Zyklus 4 und maximal Zyklus 6 wird jeweils am Tag der Chemotherapie Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.120 mg Durvalumab in einer 0,9% Natriumchlorid- oder 5% (w/v) Glukoselösung als intravenöse Infusion verabreicht. Die Standard-Infusionsdauer beträgt eine Stunde, die Gesamtdauer der Infusion soll acht Stunden nicht überschreiten. Ab Zyklus fünf bis sieben (nach Ende der Chemotherapie) wird Placebo in einer Dosis äquivalent zu 1.500 mg Durvalumab im Abstand von vier Wochen als Infusion verabreicht. Zusätzlich erhalten die Patientinnen zweimal täglich jeweils zwei Placebo Tabletten für Olaparib. Diese sollten täglich zur gleichen Zeit und in einem Abstand von zwölf Stunden mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Therapie wird bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt.</p> <p><u>Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+ Placebo (statt Olaparib)</u></p> <p>Zusätzlich zur Chemotherapie werden ab Zyklus eins Tag eins jeweils am Tag der Chemotherapie 1.120 mg Durvalumab in 0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glukoselösung (Endkonzentration 1-15 mg/ml) verabreicht. Ab Zyklus fünf bis sieben (nach Ende der Chemotherapie) werden 1.500 mg Durvalumab im Abstand von vier Wochen als Infusion verabreicht. Wie im CTx-Arm erhalten die Patientinnen zusätzlich zweimal täglich jeweils zwei Placebo Tabletten für Olaparib. Die Therapie wird bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt.</p> <p><u>Durvalumab+CTx, gefolgt von Durvalumab+ Olaparib</u></p> <p>Patientinnen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm erhalten ab Zyklus eins Tag eins zusätzlich zur Chemotherapie jeweils am selben Tag eins.120 mg Durvalumab, wie im Durvalumab+CTx-Arm beschrieben. Ab Zyklus fünf bis sieben (nach Ende der Chemotherapie) werden 1500 mg Durvalumab im Abstand von vier Wochen als Infusion verabreicht. Zusätzlich werden 300 mg Olaparib (entsprechend zwei Filmtabletten zu jeweils 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Gesamtdosis von 600 mg Olaparib verabreicht. Diese sollten täglich zur gleichen Zeit und in einem Abstand von zwölf Stunden mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Therapie wird bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Durvalumab+CTx oder Durvalumab+CTx+Olaparib, jeweils im Vergleich zu CTx bezüglich PFS (definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Progression, festgestellt durch die Prüfarzt:innen nach den RECIST 1.1 Kriterien, oder bis zum Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Progression, je nachdem, was zuerst eintritt).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Durvalumab+CTx oder Durvalumab+CTx+Olaparib, jeweils im Vergleich zu CTx in Bezug auf:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS2, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Progressionsereignis nach der ersten Folgetherapie (beurteilt durch die Prüffärzt:innen gemäß der lokalen klinischen Praxis, die folgende Kriterien umfassen kann: objektive radiologische Bildgebung, symptomatische Progression) oder Tod jeglicher Ursache.</li> <li>- Gesamtüberleben, definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</li> <li>- Objektive Ansprechrate (ORR), definiert als Anteil der Patientinnen mit messbarer Erkrankung zu Baseline, die ein CR oder PR gemäß der lokalen Prüffärzt:innen zeigen.</li> <li>- Dauer des Ansprechens (DoR), definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache.</li> <li>- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Krebstherapie nach Beendigung der Studientherapie oder Tod jeglicher Ursache.</li> <li>- Zeit bis zum Behandlungsabbruch (TDT), definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Behandlungsabbruch oder Tod.</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik und Immunogenität von Durvalumab sowie Durvalumab+Olaparib anhand der Serumkonzentration von Durvalumab und dem Auftreten von Antikörpern gegen Durvalumab.</li> <li>• Auswirkungen von Durvalumab+Olaparib gegenüber der Durvalumab Monotherapie und der alleinigen Standardtherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, auf den allgemeinen Gesundheitsstatus und krankheitsspezifische Symptome. Die patientenberichteten Endpunkte werden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, erhoben und beinhalten folgende Auswertungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung bezüglich der Skalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline (ausgenommen der Symptomskala bezüglich finanzieller Schwierigkeiten)</li> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30</li> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung von Rücken-/Beckenschmerzen anhand der EORTC QLQ-EN24</li> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung von gastrointestinalen Symptomen anhand der EORTC QLQ-EN24</li> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung von urologischen Symptomen anhand der EORTC QLQ-EN24</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit von Durvalumab und Olaparib zusätzlich zur Standardtherapie (UE, SUE, körperliche Untersuchung, Vitalparameter einschließlich Blutdruck, Puls, Blutbild einschließlich klinisch-chemischer/hämatologischer Parameter, und EKG).</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. Durvalumab+CTx in Bezug auf PFS und OS, definiert wie zuvor beschrieben.</li> <li>• Evaluierung von Tumor-Biomarkern für Durvalumab und Olaparib (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf MMR, MSI, TMB, PD-L1-Expression, HRR-Mutationsstatus, HRD oder andere genomische Anzeichen für einen Mangel bezüglich der homologen Rekombination).</li> <li>• Evaluierung potenzieller Biomarker für Durvalumab und Olaparib im Endometriumkarzinom (hierzu können CD3+/CD8+ TIL-Dichten, HLA-LOH, immunologische Genexpressionsprofile und andere explorative Biomarker zählen).</li> <li>• Longitudinale Wirksamkeitsanalysen (hierzu können ctDNA, periphere Genexpressionsprofile, periphere Chemokine und Zytokine und TCR zählen).</li> <li>• Evaluierung einer Bestimmung von Resistenzmechanismen gegenüber der Behandlung anhand von Tumor- und Blutproben.</li> <li>• Zukünftige explorative Forschungstätigkeiten zu Faktoren, die die Entwicklung von Karzinomen und/oder das Ansprechen auf die Studienmedikation können anhand der gesammelten und aufbewahrten Blut- und Tumorproben durchgeführt werden.</li> <li>• Sammlung und Aufbewahrung von DNA für die zukünftige Erforschung von Genen/genetischen Variationen, die das Ansprechen auf die Studienmedikation und/oder die Anfälligkeit für Krankheiten beeinflussen können.</li> <li>• Auswirkungen von Durvalumab+CTx+Olaparib und Durvalumab+CTx auf den Gesundheitszustand der Studienteilnehmerinnen anhand des EQ-5D-5L, der qualitäts-adjustierten Zeit ohne Krankheitssymptome oder eine Toxizität und dem qualitäts-adjustierten PFS.</li> <li>• Untersuchung der patientenberichteten Verträglichkeit der Behandlung der Kombinationstherapie mit Durvalumab und Olaparib und der Durvalumab Monotherapie anhand des PRO-CTCAE und des PGI-TT.</li> <li>• Auswirkungen von Durvalumab+CTx+Olaparib und Durvalumab+CTx auf die patientenberichtete Schwere der Symptome und die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands, sowie eine Nutzen/Risiko-Bewertung der beiden Therapien anhand des PGIS, PGIC und PGI-BR.</li> <li>• Evaluierung der benötigten Ressourcen des Gesundheitssystems, die in Verbindung mit Durvalumab und Olaparib stehen anhand von HOSPAD.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Version 5.0 des CSP erfolgte die Ergänzung des PFS-Vergleiches von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx als primäres Zielkriterium. Dies soll die unabhängige Analyse der beiden Vergleiche von Interesse (Durvalumab+CTx vs. CTx sowie Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx) ermöglichen.
7	Fallzahlen	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Geplante Fallzahlen (CSP Version 5.0)</b></p> <p>Es sollten 699 Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in die Studie eingeschlossen werden und im Verhältnis 1:1:1 zu den drei Behandlungsarmen randomisiert werden (233 Patientinnen pro Arm). Die Randomisierung wird stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR-Status des Tumorgewebes</li> <li>• Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)</li> <li>• Geografische Region</li> </ul> <p>Der Stichprobenumfang wurde mithilfe der validierten Statistiksoftware für die Planung, Simulation und Überwachung klinischer Studien, EAST™ v6, und einem validierten, auf nichtproportionalen Risiken basierenden R-Paket von AstraZeneca basierend auf den folgenden Annahmen abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das angenommene mediane PFS von zwölf Monaten für die Kontrollgruppe basiert auf den Ergebnissen der Studie GOG-209 für Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinienbehandlung des Endometriumkarzinoms.</li> <li>• Es wurde eine 3-monatige Verzögerung der Trennung der PFS-Kurven zwischen dem Durvalumab+CTx-Arm und dem CTx-Arm sowie zwischen dem Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und dem CTx-Arm angenommen. Das angenommene wahre durchschnittliche Hazard Ratio (HR) für den Durvalumab+CTx-Arm beträgt 0,70 (entsprechend einer Verbesserung des medianen PFS von 5,5 Monaten gegenüber dem angenommenen medianen PFS von zwölf Monaten im Kontrollarm) und für den Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm 0,55 (entsprechend einer Verbesserung des medianen PFS von 11,2 Monaten).</li> <li>• Die Rekrutierungsdauer beträgt 27 Monate</li> <li>• Es wird eine Abbruchrate von 10% über die gesamte Studiendauer angenommen.</li> </ul> <p><u>Fallzahlen für den Vergleich von Durvalumab+CTx vs. CTx:</u></p> <p>Die Primäranalyse des PFS für den Vergleich Durvalumab+CTx vs. CTx sollte stattfinden, wenn 299 Ereignisse eingetreten sind (64% Datenreife). Wenn das durchschnittliche wahre HR 0,70 beträgt, hat die Studie eine Power von 80%, um einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des PFS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5% nachzuweisen. Der kleinste Behandlungsunterschied, der statistisch signifikant wäre, ist ein HR von 0,77.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Fallzahlen für den Vergleich von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS sollten 281 Ereignisse eingetreten sein (60% Datenreife). Unter der Annahme eines durchschnittlichen wahren HR von 0,55 für den Vergleich Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx hat die Studie eine Power von &gt;99%, um einen statistisch signifikanten Unterschied für das PFS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5% nachzuweisen. Der kleinste Behandlungsunterschied, der statistisch signifikant wäre, ist ein HR von 0,76.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zweckmäßigkeitanalyse (PFS)</b></p> <p>Eine Zweckmäßigkeitanalyse des PFS für den Vergleich Durvalumab+CTx vs. CTx und für den Vergleich Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx wurde etwa zwei Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sollten mindestens 50% der geplanten Anzahl an PFS-Ereignissen für jeden der Vergleiche eingetreten sein. Zum entsprechenden DCO (30.06.2022) lagen 283 PFS-Ereignisse (39,4% Datenreife) und 111 Ereignisse für das Gesamtüberleben (15,5% Datenreife) vor. Da zu diesem Zeitpunkt für keinen der Vergleiche die Zweckmäßigkeitgrenzen erreicht wurden, empfahl das IDMC die Studie unverändert, mit einem PFS-HR-Kriterium von <math>\leq 1,15</math> für beide Vergleiche, fortzusetzen.</p> <p><b>Datenschnitt 1 (Primäranalyse des PFS und Interimanalyse des Gesamtüberlebens)</b></p> <p>Die Primäranalyse des PFS und die Interimanalyse des Gesamtüberlebens sollten ca. 43 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin erfolgen, wenn für den Vergleich Durvalumab+CTx vs. CTx 299 PFS-Ereignisse und für den Vergleich Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx 281 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Die Berechnung der Power für die Analysen des Gesamtüberlebens beruht auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das mediane Gesamtüberleben beträgt 22,7 Monate im CTx-Arm (Kontrollarm)</li> <li>• Es wurde eine 3-monatige Verzögerung der Trennung der Kurven für das Gesamtüberleben zwischen dem Durvalumab+CTx und dem CTx-Arm sowie zwischen dem Durvalumab+CTx+Olaparib und dem CTx-Arm angenommen. Das angenommene wahre durchschnittliche HR für das Gesamtüberleben für beide Vergleiche beträgt 0,75 (entsprechend einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 7,9 Monaten gegenüber dem angenommenen medianen Gesamtüberleben von 22,7 Monaten im Kontrollarm).</li> </ul> <p>Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts beträgt die erwartete Ereigniszahl jeweils 208 für beide Vergleiche des Gesamtüberlebens (entsprechend 74% der Zielanzahl).</p> <p><b>Datenschnitt 2 (2. Interimanalyse des Gesamtüberlebens)</b></p> <p>Eine zweite Interimanalyse des Gesamtüberlebens sollte ca. 51 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin durchgeführt werden, wenn etwa 244 Ereignisse für das Gesamtüberleben (87% der Zielanzahl) eingetreten sind.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Datenschnitt 3 (finale Analyse des Gesamtüberlebens)</b></p> <p>Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist ca. 63 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin bei ca. 60% Datenreife, entsprechend jeweils 280 Ereignissen für beide Vergleiche (Durvalumab+CTx vs. CTx, sowie Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx) geplant. Unter der Annahme eines durchschnittlichen wahren HR für das Gesamtüberleben von 0,75 für den Vergleich von Durvalumab+CTx bzw. Durvalumab+CTx+Olaparib mit der Kontrollgruppe (CTx), hat die Studie eine Power von 55%, um einen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben mit einem allgemeinen zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5% nachzuweisen. Der kleinste Behandlungsunterschied, der statistisch signifikant wäre, ist ein HR von 0,76.</p> <p><b>Therapieabbruch</b></p> <p>Eine Beendigung der Therapie ist aus folgenden Gründen möglich/erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Krankheitsprogression nach RECIST 1.1-Kriterien.</li> <li>• Klinische Verschlechterung. Eine klinische Verschlechterung sollte nur dann einen Grund für eine Beendigung der Therapie darstellen, wenn ein objektives Fortschreiten der Krankheit noch nicht festgestellt wurde oder festgestellt werden kann. Patientinnen mit symptomatischer oder klinischer Verschlechterung, die ein Absetzen der Behandlung erfordert, ohne dass zu diesem Zeitpunkt ein objektiver radiologischer Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung vorliegt, sollten sich weiterhin Tumoruntersuchungen unterziehen.</li> <li>• Widerruf der Zustimmung zur weiteren Behandlung mit den Prüfarzneimitteln. Die Patientin kann die Behandlung jederzeit abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung hat. In diesem Fall soll die Patientin weiterhin an der Studie teilnehmen (z. B. Sicherheits- und Überlebenskontrollen), es sei denn, sie widerruft ausdrücklich ihre Zustimmung zur Teilnahme an jedweden Studienmaßnahmen.</li> <li>• UE, die laut Prüfarzt:innen oder AstraZeneca eine Kontraindikation für die weitere Behandlung darstellen.</li> <li>• UE, die eine Beendigung der Therapie gemäß Dosisanpassungs- und Toxizitätsmanagement-Richtlinien oder den Verschreibungsinformationen für Paclitaxel und Carboplatin rechtfertigen.</li> <li>• Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden.</li> <li>• Nicht-Einhaltung des CSP, die nach Ansicht der Prüfarzt:innen oder AstraZeneca eine Beendigung der Therapie rechtfertigt (z. B. Verweigerung der Einhaltung der Studienvisiten).</li> <li>• Knochenmarkbefunde, die mit MDS/AML übereinstimmen.</li> <li>• Beginn einer alternativen Krebstherapie einschließlich eines anderen Prüfarzneimittels.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>Studienabbruch:</b> Gründe für den Ausschluss aus der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenentscheidung: Patientinnen können jederzeit die Teilnahme an der Studie abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung hat.</li> <li>• Fälschlich eingeschlossene Patientinnen, d. h. Patientinnen, die nicht die erforderlichen Einschlusskriterien für die Studie erfüllen.</li> <li>• Lost to follow-up.</li> <li>• Tod.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung über ein interaktives Sprach-/Web-Response-System (IVRS/IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungs-codes wurden in einem standardisierten Prozess durch das IVRS/IWRS System generiert. Es wurde eine Blockrandomisierung vorgenommen und alle Studienzentren verwendeten dieselbe Liste, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patientinnen in jedem Behandlungsarm zu minimieren. Die Randomisierung der Patientinnen wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR-Status (defizient vs. profizient)</li> <li>• Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)</li> <li>• Geografische Region (Asien vs. Rest der Welt)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1:1. Die Studienmedikamente wurden durch eine Identifikationsnummer gekennzeichnet, welche mit dem Randomisierungsschema verknüpft war. Um die Geheimhaltung zu garantieren, wurden identisch aussehende und verpackte Olaparib/Placebo Filmtabletten sowie identisch aussehende Ampullen mit Konzentrat zur Herstellung von Infusionslösungen für Durvalumab/Placebo verwendet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Patientinnen erfolgte in den jeweiligen Studienzentren durch die Prüffärzt:innen. Die Aufteilung der Patientinnen in den jeweiligen Studienarm erfolgte mittels IVRS/IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c)	a) ja b) ja c) ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.</p> <p>In medizinischen Notfällen, die eine Kenntnis der Studienmedikation erforderten, konnte die Verblindung aufgehoben werden. Nach der Entblindung musste die Studienmedikation abgesetzt werden und die betroffenen Studienteilnehmerinnen mussten weiterhin alle im Protokoll vorgesehenen Verfahren und Untersuchungen wahrnehmen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Olaparib und Olaparib-Placebo (Filmtabletten) sehen identisch aus und sind identisch verpackt.</p> <p>Durvalumab und Durvalumab-Placebo werden als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in identisch aussehenden Durchstechflaschen bereitgestellt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen:</b></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das FAS umfasst alle randomisierten Patientinnen. Die Auswertung erfolgt auf Basis ihrer Randomisierung, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekommen haben. Alle Wirksamkeits- und Lebensqualitätsdaten werden unter Verwendung des FAS zusammengefasst und analysiert.</p> <p><u>Pharmakokinetik Analyseset (PK)</u></p> <p>Das PK-Analyseset besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Durvalumab gemäß dem CSP erhalten haben und für die alle Daten nach der Verabreichung verfügbar sind und diese nicht gegen das CSP verstoßen oder in einer Weise davon abweichen, die die PK-Analysen wesentlich beeinflussen würde. Die Population wurde von Studienärzt:innen, Pharmakokinetiker:innen und Statistiker:innen vor der Durchführung der Analysen definiert.</p> <p><u>Sicherheitsanalyseset (SAS)</u></p> <p>Das SAS wurde für die Analyse der UE verwendet und umfasst alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Anzahl an Dosen der Studientherapie erhalten haben. Patientinnen, die zunächst eine Dosis Durvalumab/Placebo erhalten haben, werden nach dem Arm zusammengefasst, in den sie randomisiert wurden. Auf diese Weise soll eine Zusammenfassung des zugrunde liegenden Sicherheitsprofils erstellt werden, das für die Patientinnen bei der Erstverschreibung der Behandlung (d. h. CTx, Durvalumab+CTx oder Durvalumab+CTx+Olaparib) zu erwarten ist.</p> <p><u>ADA-Analyseset</u></p> <p>Das ADA-Analyseset umfasst diejenigen Patientinnen des SAS, die mindestens eine Dosis Durvalumab erhalten haben und für die eine Baseline-ADA-Messung sowie mindestens eine ADA-Messung nach der Baseline vorliegen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Multiplizität</b></p> <p>Um eine strenge Kontrolle des Typ-I-Fehlers bei 5% (zweiseitig) zu gewährleisten, wird für PFS und Gesamtüberleben ein multiples Testverfahren mit Gatekeeping-Strategie für die folgenden Vergleiche angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich 1: Durvalumab+CTx vs. CTx</li> <li>• Vergleich 2: Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx.</li> </ul> <p>Die Hypothesen werden hierbei anhand eines Mehrfachtestverfahrens mit einer Alpha-Exhaustive-Recycling-Strategie getestet. Bei diesem Ansatz werden die Hypothesen in einer vordefinierten Reihenfolge getestet. Gemäß der Aufteilung von Alpha (Testmasse) und dem Alpha-Recycling wird die Testmasse, die nach jeder abgelehnten Nullhypothese verfügbar wird, für die noch nicht verworfene Sekundärhypothesen verwendet. Die Gesamtfehlerrate von 5% vom Typ-I wird kontrolliert, indem zunächst 2,5% Alpha (2-seitig) für jeden der primären PFS-Vergleiche von Interesse zugewiesen werden. Wenn die statistische Signifikanz erfüllt ist, so wird die zweiseitige 2,5% Testmasse für den jeweiligen Vergleich des Gesamtüberlebens recycelt. Für das Gesamtüberleben erfolgen zwei Interim- sowie eine finale Analyse, bei den der Alphawert jeweils mit Hilfe der Ausgabenfunktion von Lan-DeMets kontrolliert wird, wobei das Alphaniveau vom Anteil, der zum konkreten Zeitpunkt verfügbaren Daten abhängt. Daraus ergeben sich für die drei Analysen des Gesamtüberlebens für jeden der Vergleiche Alpha-Werte von 0,75%, 1,27% und 2,02%. Wenn eine der Analysen des Gesamtüberlebens für einen der beiden Vergleiche statistisch signifikante Unterschiede zeigt, wird die zweiseitige 2,5% Alpha-Masse recycelt, um den jeweils anderen Vergleich des Gesamtüberlebens ausgehend von einer Gesamttestmasse von 5% zu testen, woraus sich für diese drei Analysen des Gesamtüberlebens Alpha-Werte von 1,86%, 2,73% und 3,95% ergeben. Erfüllen die Interimergebnisse nicht das Kriterium der Überlegenheit für eine bestimmte Hypothese, so wird die Nachbeobachtung fortgesetzt, bis die endgültige Zielanzahl der Ereignisse für das Gesamtüberleben für diesen Vergleich erreicht ist, woraufhin die Hypothese erneut geprüft wird. Wird die Nullhypothese dann verworfen, werden die weiteren Tests hierarchisch fortgesetzt.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes:</b></p> <p>Die primäre Analyse des PFS basiert auf der Bewertung der Progression durch Prüfärzt:innen und wird unter Verwendung des FAS getrennt für die beiden Vergleiche durchgeführt. Zusätzlich wird eine Analyse für den exploratorischen Vergleich von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. Durvalumab+CTx durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert wird über einen Log-Rank-Test ermittelt, der durch die Faktoren „MMR-Status“ (defizient vs. profizient), „Krankheitsstatus“ (rezidivierend vs. neu diagnostiziert) und „geografische Region“ (Asien vs. Rest der Welt) stratifiziert wird. Das HR und das entsprechende 95%-KI werden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, unter Verwendung des Efron-Ansatzes für den Umgang mit Bindungen und einer Einbeziehung der Stratifizierungsfaktoren als Strata</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmt. Das zweiseitige 95%-KI wird unter Verwendung der Profile-Likelihood-Methode berechnet.</p> <p>Es werden Kaplan-Meier-Plots für die jeweiligen Behandlungsgruppen dargestellt. Zudem werden die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmerinnen mit einem PFS-Ereignis, die Art des Ereignisses, sowie das mediane PFS angegeben.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen zur primären Analyse des PFS werden unter Punkt 12b beschrieben.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Die Analysen zu Gesamtüberleben, PFS2, TFST, TSST und TDT sollen nach den gleichen Methoden und Modellen wie die Analysen des primären Endpunktes (PFS) erfolgen. Zusätzlich zu den Vergleichen Durvalumab+CTx vs. CTx und Durvalumab+CTx+Olaparib vs. CTx soll ein exploratorischer Vergleich von Durvalumab+CTx+Olaparib vs. Durvalumab+CTx analysiert werden. Die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben werden unter Punkt 12b beschrieben.</p> <p>Die Analyse der ORR erfolgt nach separaten logistischen Regressionsmodellen unter Einbeziehung derselben Stratifikationsfaktoren wie für die Analyse des primären Endpunktes als Kovariaten. Die Ergebnisse werden in Form eines Odds Ratio mit dem zugehörigen 95%-KI (berechnet nach der Profile-Likelihood-Methode), sowie des p-Wertes dargestellt, wobei ein Odds Ratio &gt;1 auf einen Vorteil des Behandlungsarms gegenüber dem CTx-Arm hindeutet.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt DoR erfolgt eine deskriptive Darstellung, einschließlich eines Kaplan-Meier-Plots und der medianen DoR.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte</u></p> <p><i>Veränderung gegenüber Baseline</i></p> <p>Für jede Skala des EORTC QLQ-C30 (14 Skalen) und des EORTC QLQ-EN24 (13 Skalen) wird mit Hilfe eines MMRM die Veränderung gegenüber der Baseline (definiert als Wert vor der ersten Dosis) für jede Visite für den Vergleich Durvalumab+Placebo vs. Kontrolle sowie Durvalumab+Olaparib vs. Kontrolle analysiert. Das MMRM-Modell umfasst die Patientin, Behandlung, Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als Variablen sowie den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen Baseline und Visite als Kovariate. Die Behandlung, Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite gehen als feste Effekte in das Modell ein und die Patientin als zufälliger Effekt. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird zur Modellierung des Fehlers innerhalb der Erhebungen einer Studienteilnehmerin verwendet und die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. Es wird ein bereinigter Gesamtmittelwert abgeleitet, der den durchschnittlichen Behandlungseffekt über alle Visiten unter Verwendung der restriktiven Maximum-Likelihood-Methode (REML) bestimmt, wobei jeder Besuch gleich gewichtet wird. Für diesen Gesamtbehandlungsvergleich werden bereinigte Mittelwertschätzungen pro Behandlungsgruppe und entsprechende 95%-KI sowie p-Werte dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Zeit bis zur Verschlechterung</i></p> <p>Zu jeder Erhebung nach Baseline wird die Veränderung gegenüber der Baseline für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-EN24 als Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte, keine Veränderung (<math>&lt; 10</math> Punkte) oder Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte eingestuft. Es werden die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmerinnen in jeder der Kategorien für jede Visite nach Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung analysiert, wobei der Zeitpunkt der Verschlechterung anhand der ersten klinisch bedeutenden Verschlechterung gegenüber der Baseline, die bei einer nachfolgenden Visite mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen bestätigt wird (ausgenommen es handelt sich um die letzte verfügbare Erhebung), oder dem Tod definiert wird. Das HR, einschließlich des 95%-KI und des p-Wertes werden anhand der gleichen Methodik bestimmt, wie für die Analyse des PFS. Zudem werden Kaplan-Meier-Plots nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><u>Sicherheits-Endpunkte:</u></p> <p>Die Sicherheitsdaten werden anhand von deskriptiven Statistiken dargestellt. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden nach Behandlungsgruppen aufgeschlüsselt und die Daten aus allen Behandlungszyklen zusammengefasst.</p> <p><b>Analyse der explorativen Endpunkte:</b></p> <p>Für die Endpunkte EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS, PRO-CTCAE, PGIS, PGIC, PGI-TT und PGI-BR wird lediglich deskriptive Statistik dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es sollen Subgruppenanalysen für PFS und Gesamtüberleben für die folgenden Subgruppen durchgeführt werden:</p> <p>Stratifizierungsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend.)</li> <li>• MMR-Status (defizient vs. profizient)</li> <li>• Geografische Region (Asien vs. Rest der Welt)</li> </ul> <p>Zusätzliche Subgruppen von Interesse einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zur Randomisierung (<math>&lt; 65</math> Jahre vs. <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. schwarz/afrikanisch-amerikanisch vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• HRR-Mutationsstatus (HRRm vs. nicht-HRRm vs. unbekannt)</li> <li>• PD-L1-Expression (positiv vs. negativ vs. unbekannt)</li> <li>• Tumorhistologie (endometrioid vs. serös vs. andere)</li> <li>• Histologischer Grad (hoher (G3) vs. niedriger Grad (G1+G2))</li> <li>• ECOG-Status (0 vs. 1)</li> <li>• FIGO-Stadium bei Erstdiagnose bei neu diagnostizierten Patientinnen (III vs. IV)</li> </ul> <p>Es wird keine Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen, da alle Subgruppenanalysen als explorativ betrachtet werden und möglicherweise nur die primäre Analyse des PFS unterstützen. Für jede Subgruppenebene eines Faktors werden das HR und das</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>95%-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet, das nur einen Term für die Behandlung enthält. Die Cox-Modelle werden unter Verwendung der Efron-Methode zur Kontrolle von Bindungen und einer BY-Anweisung für den Subgruppenfaktor angepasst.</p> <p>Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben werden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Für PFS sollen folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um eine mögliche Verzerrung durch die Auswertungszeitpunkte zu bewerten, die aus einer Abweichung von den im CSP definierten Zeitpunkten resultieren kann, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wird der Mittelwert zwischen dem Zeitpunkt des Fortschreitens und der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung mittels des gleichen stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert, wie er auch für die primäre Analyse des PFS verwendet wird.</li> <li>• Um eine mögliche Verzerrung durch den Studienabbruch von Studienteilnehmerinnen zu bewerten, wird die PFS-Analyse unter Verwendung der tatsächlichen PFS-Ereigniszeiten anstelle der zensierten Zeiten wiederholt.</li> <li>• Um eine mögliche Verzerrung durch die Erhebung zu bewerten, wird die PFS-Analyse unter Verwendung der BICR-Daten wiederholt.</li> <li>• Um eine mögliche Verzerrung durch Protokollabweichungen zu bewerten, erfolgt eine Analyse unter Ausschluss der Studienteilnehmerinnen mit einer Abweichung, die die Wirksamkeit beeinträchtigen könnte, wenn &gt;10% der Studienteilnehmer:innen eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Studienteilnehmerinnen, die nicht die vorgesehene Erkrankung/Indikation aufweisen</li> <li>– Studienteilnehmerinnen, die keine der Therapien verordneten Therapien erhalten</li> </ul> </li> </ul> <p>Für das Gesamtüberleben sollen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, die das Zensierungsmuster untersuchen, um eine mögliche Verzerrung durch den Studienabbruch von Studienteilnehmerinnen zu bewerten. Hierfür wird der Zensurindikator für das Gesamtüberleben umgekehrt. Ein Patient wird als vorzeitig zensiert definiert, wenn sein Überlebensstatus zum Zeitpunkt des DCO nicht definiert war.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) CTx: n=241 Durvalumab+CTx: n=238 Durvalumab+CTx+Olaparib: n=239

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) CTx: n=236 Durvalumab+CTx: n=235 Durvalumab+CTx+Olaparib: n=238 c) CTx: n=241 Durvalumab+CTx: n=238 Durvalumab+CTx+Olaparib: n=239
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Datenschnitt DCO 12.04.2023</b> <u>Studienteilnehmerinnen die die Studie abgebrochen haben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTx (n=94) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rücknahme seitens Studienteilnehmerin: n=22</li> <li>○ Tod: n=72</li> <li>○ Fehler beim Screening: n=0</li> <li>○ Lost to follow-up: n=0</li> <li>○ Aufgrund der Covid-19 Pandemie: n=0</li> <li>○ Andere: n=0</li> </ul> </li> <li>• Durvalumab+CTx (n=79) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rücknahme seitens Studienteilnehmerin: n=25</li> <li>○ Tod: n=54</li> <li>○ Fehler beim Screening: n=0</li> <li>○ Lost to follow-up: n=0</li> <li>○ Aufgrund der Covid-19 Pandemie: n=0</li> <li>○ Andere: n=0</li> </ul> </li> <li>• Durvalumab+CTx+Olaparib (n=69) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rücknahme seitens Studienteilnehmerin: n=18</li> <li>○ Tod: n=49</li> <li>○ Fehler beim Screening: n=0</li> <li>○ Lost to follow-up: n=2</li> <li>○ Aufgrund der Covid-19 Pandemie: n=0</li> <li>○ Andere: n=0</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme der ersten Patientin: 05.05.2020 Datenschnitte: DCO1 vom 12.04.2023 FDA-geforderter Datenschnitt (Safety Update) vom 18.10.2023
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie DUO-E ist laufend.
Quelle: [19-21]. a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

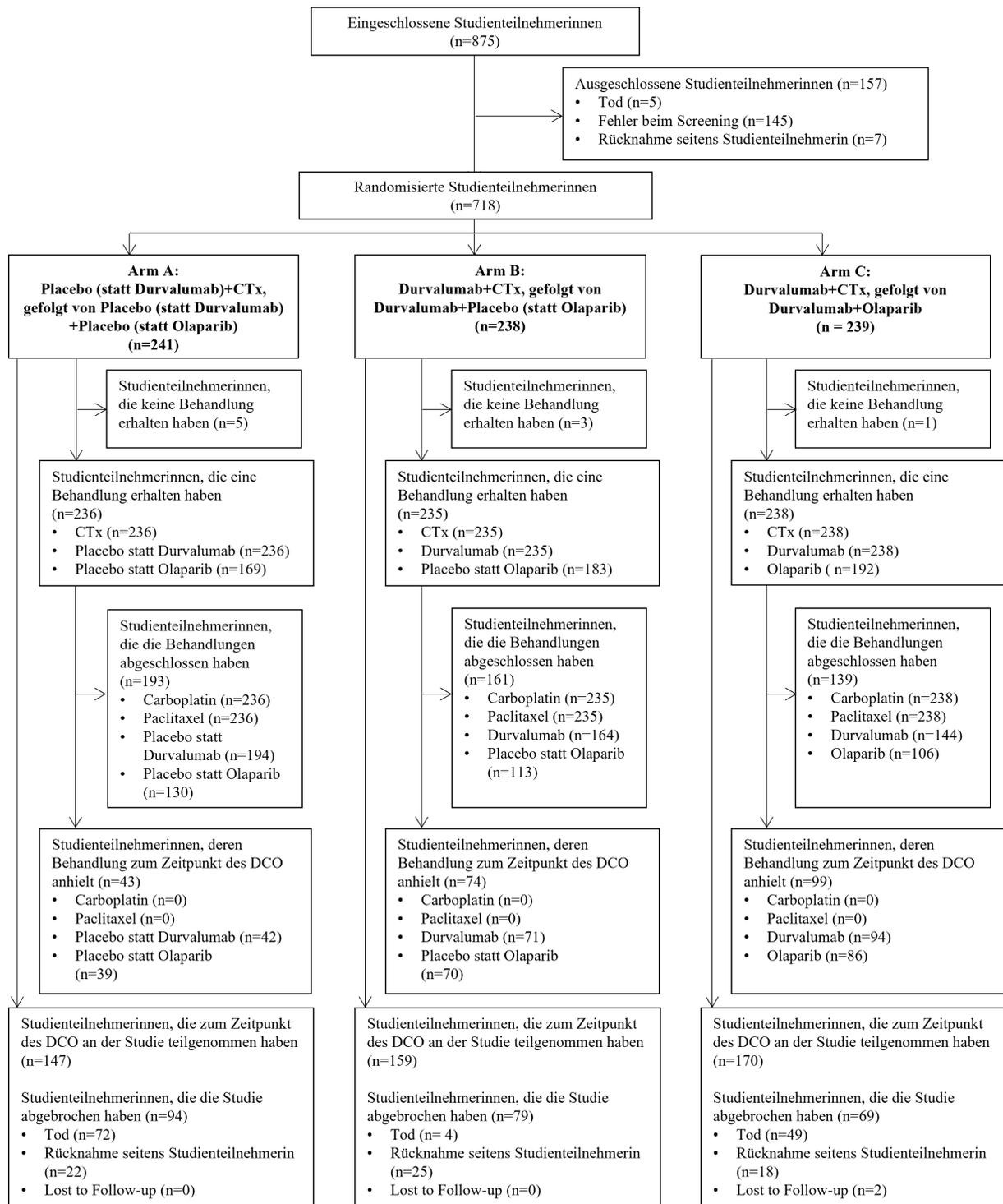


Abbildung 4-43: Patientenfluss der Studie DUO-E (Datenschnitt DCO1 vom 12.04.2023)

Quelle: [21].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie DUO-E

**Studie: DUO-E**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

Quelle: A, B, C

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: A, B, C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

---

Quelle: A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Studienpersonal ist gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte mittel IVRS/TWRS-System im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verblindung der Gruppenzuteilung war gegeben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MMR-Status (defizient vs. profizient), dem Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und der geografischen Region (Asien vs. Rest der Welt). Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet.

Die Analysen erfolgten anhand adäquater Methoden. Hierbei erfolgten die Wirksamkeitsanalysen sowie die Analyse der patientenberichteten Endpunkte anhand des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status umfasst, auf Basis der Randomisierung und unabhängig davon, welche Behandlung die Patientinnen tatsächlich bekommen haben. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis aller randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status, die eine beliebige Anzahl an Dosen der Studientherapie erhalten haben, vorgenommen (SAS). Patientinnen, die zunächst eine Dosis Durvalumab/Placebo erhalten haben, wurden nach dem Arm zusammengefasst, in den sie randomisiert wurden. Auf diese Weise sollte eine Zusammenfassung des zugrunde liegenden Sicherheitsprofils erstellt werden, das für die Patientinnen bei der Erstverschreibung der Behandlung (d. h. CTx oder Durvalumab+CTx) zu erwarten ist.

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

Quelle: A, B, C

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Quelle: A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüfärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Der Tod einer Patientin ist objektiv mess- und definierbar. Die Analyse des Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte anhand adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip). Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet

Quelle: A, B, C

---

**Endpunkt: Morbidität - Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüfärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Quelle: A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Sowohl die Patientinnen als auch das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen wird durch das IVRS/IWRS die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüffärzt:innen vor Ort und wurde anhand objektiv über bildgebende Verfahren gemäß standardisierten Kriterien nach RECIST beurteilt. Der Endpunkt PFS wurde anhand adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip) analysiert. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet.

---

Quelle: A, B, C

---

**Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen sowie das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüfärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Quelle: A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen sowie das Studienpersonal sind gegenüber der Intervention verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Analyse der patientenberichteten Morbidität erfolgte anhand adäquater Methoden auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip) analysiert. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität wird insgesamt als niedrig bewertet.

Quelle: A, B, C

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Um die Verblindung der Patientinnen und des Studienpersonals gegenüber der Intervention zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Quelle: A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie DUO-E ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Um die Verblindung der Patientinnen und des Studienpersonals gegenüber der Intervention zu gewährleisten, werden Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte patientenberichtet und die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand adäquater statistischer Methoden basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status gemäß ihrer Randomisierung umfasst (ITT-Prinzip). Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt als niedrig bewertet.

---

Quelle: A, B, C

---

**Endpunkt: Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Verblindung der Patientinnen und des Studienpersonal gegenüber der Intervention wird gewährleistet, indem Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt werden. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüfarzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Quelle: A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Quelle: A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie DUO-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Verblindung der Patientinnen und des Studienpersonal gegenüber der Intervention wird gewährleistet, indem Durvalumab und das Durvalumab-Placebo mit identischem Aussehen in einer identischen Verpackung bereitgestellt werden. Durch das IVRS/IWRS wird den Prüffärzt:innen oder Apotheker:innen die jeweilige Identifikationsnummer des Kits mitgeteilt, das den Patientinnen bei der Arzneimittelabgabe zugeteilt wird.

Für den Endpunkt UE erfolgen die Analysen auf Basis des SAS, das alle randomisierten Patientinnen mit dMMR-Status, die eine beliebige Anzahl an Dosen der Studientherapie erhalten haben, umfasst. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Analysen erfolgten anhand adäquater Methoden. Post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführte Analysen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

---

Quelle: A, B, C

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---