

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)

Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortge-
schrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit
dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Jemperli) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dostarlimab (Jemperli) wurde am 15. Juni 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Dezember 2023 hat Dostarlimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dostarlimab mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dostarlimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Jemperli) gemäß Fachinformation

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie:

Carboplatin + Paclitaxel

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat sowie Megestrolacetat zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor.

In Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, wird dieses bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt konkretisiert:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Ferner wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.

Zum derzeitigen Stand liegen für das konkretisierte Anwendungsgebiet keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des MSI-H/dMMR-Status vor.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich ferner keine Hinweise darauf, dass bei Tumoren mit MSI-H/dMMR im Anwendungsgebiet bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom MSI/dMMR-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom² kann in der vorliegenden Behandlungssituation eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Hierfür sind die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin zugelassen. In der S3-Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie jedoch vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

Damit übereinstimmend ist die schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, wonach der Therapiestandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel darstellt.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.

Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

a1) Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion, Version 2.0. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (präspezifizierte Interimsanalyse) vom 28. September 2022 der noch laufenden Studie RUBY vor, welche seit August 2019 in 108 Studienzentren, insbesondere in Europa und Nordamerika durchgeführt wird. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer für die Studie RUBY Auswertungen zu einem präspezifizierten 2. Datenschnitt (22.09.2023) vorgelegt.

Bei der Studie RUBY handelt es sich um eine zweiteilige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, in deren für die Nutzenbewertung relevanten Teil 1 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegen Carboplatin in Kombination Paclitaxel verglichen wird.

In die Studie wurden insgesamt 494 erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* [FIGO]-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies, eingeschlossen und einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufwiesen. Eine Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (N = 245) oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel (N = 249) stratifiziert nach Mismatch-Repair / Mikrosatellitenstabilitäts-Status (dMMR / MSI-H vs. Mismatch-Repair-Profizienz / Mikrosatellitenstabilität), dem Krankheitsstadium zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend) und einer vorherige externe Beckenbestrahlung (ja vs. nein). Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte entsprechend der Fachinformation. Die im Kontrollarm eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, gemäß nationalen und internationalen Leitlinien jedoch zum Standard in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms gilt, wurde entsprechend der in den Leitlinien empfohlenen Dosierung eingesetzt.

Relevante Teilpopulation der Studie RUBY

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation von Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, entsprechend dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation, vor. Diese umfasst mit 53 Patientinnen im Behandlungs- und 65 Patientinnen im Kontrollarm insgesamt 118 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H.

Primäre Endpunkte der Studie ist in der relevanten Teilpopulation mit dMMR/ MSI-H-Status das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ (primär FIGO III vs. primär FIGO IV vs. rezidivierend) zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik („Kribbeln-/Taubheitsgefühl“ erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) und schwere unerwünschte Ereignisse konsistent in zwei Datenschnitten jeweils eine Effektmodifikation. Ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich im jüngsten Datenschnitt (27.09.2023) nur bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung. Bei der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil ausschließlich bei Patientinnen in FIGO-Stadium IV und bei den schweren unerwünschten Ereignissen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil nur bei Patientinnen in FIGO-Stadium III vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten dieser Effektunterschied vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße und der zugrunde liegenden Biologie der entsprechenden Krankheitsstadien diskutiert und eine separate Betrachtung dieser Stadien als nicht sinnvoll erachtet.

Aufgrund der Effektmodifikation, die sich konsistent in zwei Datenschnitten zeigt, hält es der G-BA vorliegend für sachgerecht, in der Gesamtbewertung eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen in Abhängigkeit des Merkmals „Krankheitsstatus zu Baseline“ vorzunehmen. Dabei wird in der vorliegenden Bewertung die Gruppe der Patientinnen mit „primär fortgeschrittener Erkrankung“ (FIGO-Stadium III/ FIGO-Stadium IV) und die Gruppe der Patientinnen mit „rezidivierender Erkrankung“ separat bewertet. Somit werden für die Gruppe der Patientinnen mit „primär fortgeschrittener Erkrankung“ die Daten aus den Subgruppenanalysen zu den Merkmalen „FIGO-Stadium III“ sowie „FIGO-Stadium IV“ für eine zusammenfassende Aussage entsprechend interpretiert. Dieses Vorgehen wird unter Berücksichtigung des Anteils der Subgruppen an der Gesamtpopulation der Studie, dem Ausmaß der Effektunterschiede zwischen den Subgruppen und der klinisch relevanten Abgrenzung zwischen „primär fortgeschrittener Erkrankung“ und „rezidivierender Erkrankung“ für sinnvoll erachtet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie RUBY operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der Gesamtpopulation.

In beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Datenschnitten zeigt sich konsistent eine Effektmodifikation nach „Krankheitsstatus zu Baseline. Im jüngsten Datenschnitt (27.09.2023) zeigt sich nur für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vorliegt. Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

Für Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IV zeigt sich in den Subgruppenanalysen jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Vorteil ableiten lässt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie RUBY definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache ohne vorherige Progression, basierend auf dem Zeitpunkt der ersten radiologischen Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß den RECIST- (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. Das durch einen Prüfarzt beurteilte PFS war ein primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie, während das PFS beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) einen sekundären Endpunkt darstellte.

Unter Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist das rPFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für die in der Studie RUBY anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D erhobenen Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils eine Hauptanalyse für die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung“ und eine ergänzende Analyse für die „Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung“.

Zur Verbesserung/Verschlechterung

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu erwarten, wodurch die Zeit bis zur Verschlechterung im vorliegenden Fall als geeignetere Operationalisierung betrachtet wird.

Zur erstmaligen/dauerhaften Veränderung

Sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Veränderung sind in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierung grundsätzlich patientenrelevant.

Insbesondere aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen und einem differenziellen Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen zwischen den Behandlungsarmen, ist die Auswertung zur dauerhaften Veränderung im vorliegenden Fall jedoch nicht verwertbar.

Folglich wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, insbesondere da diese von den unterschiedlichen Erhebungsabständen bzw. Erhebungsanzahl nicht in relevantem Ausmaß betroffen ist.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dessen krankheitsspezifischem Ergänzungsmodul EORTC QLQ-EN24. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

In der Gesamtpopulation zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Jedoch zeigt sich ein Vorteil in der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung ausschließlich im FIGO-Stadium IV. Für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III zeigt sich in der Subgruppenanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der zusammenfassenden Interpretation der Daten lässt sich kein Vorteil ableiten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dessen krankheitsspezifischem Ergänzungsmodul EORTC QLQ-EN24. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, zeigt sich in den Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „soziale Funktion“, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Dieser Vorteil zeigt sich unabhängig des „Krankheitsstatus zu Baseline“ in der Gesamtpopulation.

In den weiteren Funktionsskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich, sowohl bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener als auch bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung, ein moderater Vorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie RUBY traten in beiden Behandlungsarmen bei allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation.

Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III zeigt sich für den Endpunkt schwere UE jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Für Patientinnen im FIGO-Stadium IV zeigt sich in der Subgruppenanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der zusammenfassenden Interpretation der Daten lässt sich kein Nachteil für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung ableiten.

Spezifische UEs

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel bezüglich der Harnwegsinfektionen. Hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs sind in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 12 (23 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch Nachteil für die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie RUBY vor. In der Studie RUBY wurde Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 2. Datenschnitt der Studie Ruby vom 22. September 2023.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ (primär FIGO III vs. primär FIGO IV vs. rezidivierend) zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik („Kribbeln-/Taubheitsgefühl“ erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) und schwere unerwünschte Ereignisse jeweils eine Effektmodifikation.

Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der vorliegenden Bewertung die Gruppe der Patientinnen mit „primär fortgeschrittener Erkrankung“ (FIGO-Stadium III/ FIGO-Stadium IV) und die Gruppe der Patientinnen mit „rezidivierender Erkrankung“ separat bewertet, sodass für die Gruppe der Patientinnen mit „primär fortgeschrittener Erkrankung“ die Daten aus den Subgruppenanalysen zu den Merkmalen „FIGO-Stadium III“ sowie „FIGO-Stadium IV“ für eine zusammenfassende Aussage entsprechend interpretiert werden.

a1) Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung

Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium IV im Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel. In der Gesamtschau ergeben sich in zusammenfassender Interpretation der Daten insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unter Betrachtung der Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein Nachteil bei Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III bei den schweren UE, in den Endpunkten schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich keine Unterschiede. Für Patientinnen im FIGO-Stadium IV zeigen sich keine Unterschiede. In der Gesamtschau lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen in der zusammenfassenden Interpretation der Daten kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich lediglich ein moderater Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der einem Nachteil bei den schweren UE bei limitierter Aussagekraft der Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt gegenübersteht. Unter Einbeziehung der Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel feststellen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

a2) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) sowie des Gesundheitszustands (erhoben mittels der VAS des EQ-5D) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unter Betrachtung der Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich in der Gesamtbetrachtung weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel feststellen.

Insgesamt wird ein erheblicher Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie RUBY. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Auf Endpunktebene der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential vor dem Hintergrund der stark sinkenden und zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Rückläufe der Fragebogen, als hoch eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dostarlimab:

„Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie RUBY vor. In Teil 1 dieser zweiteiligen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III Studie wurden Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H im Verhältnis 1:1 in den Behandlungs- (Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) sowie den Kontrollarm (Carboplatin in Kombination Paclitaxel) randomisiert. Die Bewertung basiert auf dem präspezifizierten 2. Datenschnitt der Studie Ruby vom 22. September 2023.

Es zeigt sich konsistent über zwei Datenschnitte eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“. Nur für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung liegt ein Vorteil im Gesamtüberleben vor.

Vor diesem Hintergrund wurde vom G-BA eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung und Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung als sachgerecht erachtet, wobei in der vorliegenden Bewertung für die Gruppe der Patientinnen mit „primär fortgeschrittener Erkrankung“ die Daten aus den Subgruppenanalysen zu den Merkmalen „FIGO-Stadium III“ sowie „FIGO-Stadium IV“ für eine zusammenfassende Aussage entsprechend interpretiert werden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

a1) Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung

a2) Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung

Zu a1)

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Bei den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen lediglich moderate Vorteile von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung (FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV) in zusammenfassender Interpretation der Daten fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu a2)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein sehr deutlicher Vorteil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen moderate Vorteile von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vor.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich für die Nutzenbewertung keine relevanten Unterschiede.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin und Paclitaxel einen erheblichen Zusatznutzen fest

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des IQWiG zugrunde, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers methodisch überschätzt sind.

Der maßgebliche Grund liegt darin, dass für Zielpopulation in der vorliegenden Therapiesituation von deutlich überwiegend inzidenten Patientinnen ausgegangen wird, der pharmazeutische Unternehmer jedoch die 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für seine Berechnung veranschlagt.

Weitere Gründe sind Abweichungen zwischen der Beobachtungszeit, auf die sich Anteilswerte beziehen, und der Krankheitsdauer der Patientinnen in der 5-Jahres-Prävalenz sowie

unsichere Anteilswerte für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom wegen unklarer Repräsentativität der zugehörigen Populationen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jemperli (Wirkstoff: Dostarlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dostarlimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Alle Ärztinnen und Ärzte, die Jemperli verschreiben, müssen die Patientinnen über die Patientenkarte informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Die Ärztin bzw. der Arzt stellt jeder Patientin eine Patientenkarte zur Verfügung.

Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode bestimmt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Kostendarstellung für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt mit Bezug auf das in der Zulassungsstudie RUBY eingesetzte Behandlungsschema. Für die jeweilige Dosierung wird auf die Angaben der Fachinformation abgestellt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m)³, des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)³, des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)⁴, und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl)⁵.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab	<u>1. – 6. Zyklus</u> 1 x alle 21 Tage	<u>1. – 6. Zyklus</u> 6	1	<u>1. – 6. Zyklus</u> 6
	<u>ab 6. Zyklus</u> 1 x alle 42 Tage	<u>ab 6. Zyklus</u> 5,7		<u>ab 6. Zyklus</u> 5,7
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Paclitaxel ⁶				
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁴ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁵ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 25.04.2024]

⁶ S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0 – September 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel					
Dostarlimab	<u>1. – 6. Zyklus</u> 500 mg	<u>1. – 6. Zyklus</u> 500 mg	<u>1. – 6. Zyklus</u> 1 x 500 mg	<u>1. – 6. Zyklus</u> 6	6 x 500 mg + 11,4 x 500 mg
	<u>ab 6. Zyklus</u> 1000 mg	<u>ab 6. Zyklus</u> 1000 mg	<u>ab 6. Zyklus</u> 2 x 500 mg	<u>ab 6. Zyklus</u> 5,7	
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg	637 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	6	6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin + Paclitaxel ⁶					
Carboplatin	AUC 6 = 764,3 mg	764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	2 956,31 €	2,00 €	165,54 €	2 788,77 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	2,00 €	39,60 €	804,17 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	2,00 €	3,96 €	88,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	2,00 €	39,60 €	804,17 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	2,00 €	3,96 €	88,80 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder mit Rezidiv eines Endometriumkarzinoms mit hochfrequenter mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,

- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Fachinformation zu Dostarlimab (Jemperli); JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Februar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dostarlimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dostarlimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 7. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Mai 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	15. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken