



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dostarlimab (D-996) (Neues Anwendungsgebiet: primär
fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom
mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und
Paclitaxel)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung.....	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	46
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	46
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH	73
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	82
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	86
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	92
5.6	Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO	97
D.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	137

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (D-996) 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 vorgetragene 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 Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Dostarlimab (D-996) 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 (D-996) (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-

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.

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 rezidierten 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 (D-996) 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.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dostarlimab (D-996) 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 (D-996) 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 (D-996) 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 (D-996) 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 (D-996)) 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.

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]

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
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					

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 (Apothekenabgabepreis)	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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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-Taxe: 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 (D-996) 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 (D-996) 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

5. Beschluss



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 (D-996) (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 31.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dostarlimab (D-996) gemäß dem Beschluss vom 2. Dezember 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dostarlimab (D-996)

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 12.08.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Dezember 2023):

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 neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin + Paclitaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dostarlimab (D-996) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1) Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Vorteil in der Symptomskala Kribbel- / Taubheitsgefühl in FIGO-Stadium IV. Insgesamt keine relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionskalen „soziale Funktion“ und „Rollenfunktion“.
Nebenwirkungen	↔	Nachteil bei schweren UEs in FIGO-Stadium III. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UEs. Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

a2) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionskalen „soziale Funktion“ und „Rollenfunktion“.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-143) und dem Addendum (A24-59), sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie RUBY: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel vs. Carboplatin + Paclitaxel

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie

Daten der relevanten Teilpopulation mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H (2. Datenschnitt vom 22. September 2023)

Mortalität

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Carboplatin + Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	53	n. e. 12 (22,6)	65	31,4 [20,3; n. b.] 35 (53,8)	0,32 [0,17; 0,63]; < 0,001
Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“					
primär FIGO-Stadium III	9	n. e. [2,4; n. b.] 3 (33,3)	14	n. e. [20,0; n. b.] 3 (21,4)	1,85 [0,37; 9,18] ^c ; 0,445 ^d
primär FIGO-Stadium IV	17	n. e. [21,0; n. b.] 6 (35,3)	19	18,2 [11,6; n. b.] 11 (57,9)	0,53 [0,19; 1,43] ^c ; 0,201 ^d
rezidivierend	27	n. e. 3 (11,1)	32	24,0 [13,0; 42,2] 21 (65,6)	0,12 [0,04; 0,42] ^c ; < 0,001 ^d
Interaktion ^e :					0,032

Morbidität

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Carboplatin + Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert

		[95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
Beurteilung durch Prüfarzt	53	n.b. [11,8; n.b.] 19 (35,8)	65	7,7 [5,6; 9,7] 47 (72,3)	0,28 [0,162; 0,495]; < 0,0001
Beurteilung durch BICR	53	n.b. [n.b.; n.b.] 16 (30,2)	65	9,5 [7,0; 11,7] 37 (56,9)	0,29 [0,158; 0,543]; < 0,0001

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Carboplatin + Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^f					
Fatigue	53	2,3 [1,6; 4,0] 41 (77,4)	65	1,4 [1,0; 2,8] 52 (80,0)	0,84 [0,55; 1,28]; 0,410
Übelkeit und Erbrechen	53	5,8 [2,8; 14,9] 36 (67,9)	65	4,5 [2,6; 11,3] 41 (63,1)	0,87 [0,54; 1,38]; 0,539
Schmerzen	53	11,5 [2,8; 27,1] 31 (58,5)	65	3,3 [2,2; 4,9] 47 (72,3)	0,64 [0,40; 1,03]; 0,058
Dyspnoe	53	4,4 [2,6; 17,7] 35 (66,0)	65	3,7 [2,1; 10,6] 42 (64,6)	0,90 [0,56; 1,45]; 0,661
Schlaflosigkeit	53	7,5 [2,1; n. b.] 29 (54,7)	65	4,2 [2,8; n. b.] 36 (55,4)	0,96 [0,59; 1,57]; 0,862
Appetitverlust	53	19,8 [5,6; n. b.] 25 (47,2)	65	8,5 [2,8; 27,6] 39 (60,0)	0,68 [0,41; 1,14]; 0,144
Verstopfung	53	2,8 [1,0; 33,8] 32 (60,4)	65	3,9 [2,1; 5,8] 44 (67,7)	0,87 [0,54; 1,40]; 0,518
Diarrhö	53	4,6 [2,4; 14,9] 36 (67,9)	65	5,7 [3,7; 28,5] 37 (56,9)	1,18 [0,73; 1,89]; 0,503
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^f					
Lymphödem	53	2,8 [2,1; 4,4] 39 (73,6)	65	2,8 [1,7; 3,5] 50 (76,9)	0,87 [0,56; 1,33]; 0,518
urologische Symptome	53	n. e. [7,2; n. b.] 22 (41,5)	65	3,8 [2,1; n. b.] 36 (55,4)	0,60 [0,35; 1,04]; 0,068

² Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Dostarlimab vom 18.12.2023 zum 1. Datenschnitt

gastrointestinale Symptome	53	26,7 [4,4; n. b.] 24 (45,3)	65	11,7 [6,5; n. b.] 33 (50,8)	0,91 [0,53; 1,56]; 0,736
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden ^b				
Rücken- und Beckenschmerzen	53	21,6 [8,8; n. b.] 23 (43,4)	65	24,0 [4,6; n. b.] 32 (49,2)	0,82 [0,48; 1,41]; 0,473
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	1,5 [1,0; 2,1] 45 (84,9)	65	1,4 [0,9; 2,1] 56 (86,2)	0,88 [0,58; 1,32]; 0,509
Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“					
primär FIGO-Stadium III	9	1,4 [0,7; 2,1] 9 (100)	14	1,2 [0,8; 2,1] 12 (85,7)	1,03 [0,43; 2,45] ^c ; 0,950 ^d
primär FIGO-Stadium IV	17	3,5 [2,1; 7,2] 11 (64,7)	19	0,8 [0,7; 2,1] 18 (94,7)	0,34 [0,16; 0,75] ^c ; 0,005 ^d AD: + 2,7 Monate
rezidivierend	27	1,0 [0,8; 2,1] 25 (92,6)	32	1,8 [1,4; 2,3] 26 (81,3)	1,35 [0,77; 2,36] ^c ; 0,317 ^d
Interaktion ^e :					0,016
muskulärer Schmerz	53	1,4 [0,9; 3,5] 43 (81,1)	65	2,1 [1,4; 2,9] 50 (76,9)	1,15 [0,76; 1,75]; 0,556
Haarausfall	53	0,8 [0,7; 0,8] 47 (88,7)	65	0,8 [0,7; 0,8] 61 (93,8)	1,15 [0,77; 1,71]; 0,574
Geschmacksveränderung	53	2,2 [0,9; 3,5] 37 (69,8)	65	2,2 [1,4; 3,0] 48 (73,8)	0,90 [0,58; 1,40]; 0,609
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^h					
	53	n. e. 15 (28,3)	65	16,3 [4,2; n. b.] 29 (44,6)	0,54 [0,28; 1,02]; 0,055

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Carboplatin + Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^f					
globaler Gesundheitsstatus	53	12,9 [4,0; n. b.] 29 (54,7)	65	4,2 [2,0; 9,0] 48 (73,8)	0,63 [0,39; 1,02]; 0,055

körperliche Funktion	53	4,0 [2,1; 23,5] 32 (60,4)	65	3,7 [2,1; 10,8] 42 (64,6)	0,93 [0,58; 1,49]; 0,759
Rollenfunktion	53	4,4 [2,3; 30,4] 31 (58,5)	65	2,5 [1,4; 4,4] 48 (73,8)	0,61 [0,38; 0,98]; 0,040 AD: + 1,9 Monate
emotionale Funktion	53	20,5 [3,5; n. b.] 27 (50,9)	65	13,9 [4,2; 27,7] 35 (53,8)	0,83 [0,50; 1,40]; 0,478
kognitive Funktion	53	4,0 [2,3; 8,8] 34 (64,2)	65	2,9 [2,1; 4,1] 48 (73,8)	0,70 [0,44; 1,11]; 0,119
soziale Funktion	53	4,2 [2,5; n. b.] 28 (52,8)	65	2,8 [1,5; 8,8] 48 (73,8)	0,57 [0,35; 0,92]; 0,020 AD: + 1,4 Monate
EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^f					
sexuelles Interesse	53	n. e. 10 (18,9)	65	n. e. 17 (26,2)	0,63 [0,29; 1,38]; 0,242
sexuelle Aktivität	53	n. e. 6 (11,3)	65	n. e. 5 (7,7)	1,22 [0,37; 4,01]; 0,738
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden ⁱ				
negatives Körperbild ^j	53	1,4 [0,8; 4,0] 32 (60,4)	65	1,4 [0,9; 1,4] 52 (80,0)	0,70 [0,45; 1,10]; 0,126

Nebenwirkungen^k

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Carboplatin + Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	52	0,1 [0,0; 0,1] 52 (100)	65	0,1 [0,0; 0,1] 65 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	52	n. e. [23,8; n. b.] 17 (32,7)	65	26,4 [13,5; n. b.] 21 (32,3)	0,86 [0,44; 1,66]; 0,633
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	52	3,2 [1,4; 5,2] 39 (75,0)	65	3,4 [1,9; 9,9] 43 (66,2)	1,22 [0,77; 1,91]; 0,402
Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“					

primär FIGO-Stadium III	9	4,1 [0,0; 4,6] 8 (88,9)	14	16,5 [2,6; n. b.] 7 (50,0)	5,40 [1,57; 18,53] ^c ; 0,003 ^d
primär FIGO-Stadium IV	16	4,1 [0,3; 11,3] 12 (75,0)	19	2,4 [0,7; 4,5] 15 (78,9)	0,82 [0,37; 1,79] ^c ; 0,605 ^d
rezidivierend	27	2,7 [1,0; 25,6] 19 (70,4)	32	2,3 [1,4; 9,9] 21 (65,6)	0,91 [0,48; 1,74] ^c ; 0,763 ^d
Interaktion ^e :					0,031
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^l					
	52	n. e. 10 (19,2)	65	n. e. 11 (16,9)	0,86 [0,34; 2,17]; 0,751
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^m	52	2,8 [0,7; 4,6] 39 (75,0)	65	25,8 [2,1; n. b.] 26 (40,0)	-
Immunvermittelte SUEs ^m	52	n. e. 3 (5,8)	65	n. e. 2 (3,1)	1,53 [0,24; 9,81]; 0,652
Immunvermittelte schwere UEs ^m	52	n. e. [31,8; n. b.] 12 (23,1)	65	n. e. 0	k. A. ⁿ
Infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden				
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	52	n. e. 4 (7,7)	65	n. e. [13,3; n. b.] 16 (24,6)	0,25 [0,08; 0,78]; 0,010
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)</p> <p>^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)</p> <p>^d p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)</p> <p>^e p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells</p> <p>^f Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^g 81 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.</p> <p>^h Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>ⁱ 82 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.</p> <p>^j Diese Skala wurde abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>^k Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden im Kontrollarm unter UEs 2 (3,1 %) Patientinnen mit Ereignis für das PT „Krebsschmerzen“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert.</p> <p>^l Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p>					

^m Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), wobei nur immunvermittelte UEs mit einem CTCAE Grad ≥ 2 als immunvermittelt gewertet werden konnten.

ⁿ Der pharmazeutische Unternehmer macht keine Angaben zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BICR = Blinded Independent Central Review; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angaben; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = preferred term (bevorzugter Begriff); QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24 = Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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.

ca. 590 bis 1520 Patientinnen

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 (D-996)) 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel	
Dostarlimab	48 524,60 €
Carboplatin	1 899,90 €
Paclitaxel	5 357,82 €
Gesamt	55 782,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	6 860,99 €
Paclitaxel	15 537,68 €
Gesamt	22 398,67 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin / Jahr	Kosten/ Patientin /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel					
Dostarlimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,7	1 170 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin / Jahr	Kosten/ Patientin /Jahr
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin + Paclitaxel					
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.08.2024 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dostarlimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Mai 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endome



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dostarlimab
- **Handelsname:** Jemperli
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriumkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-996)

Modul 1

(PDF 430,83 kB)

Modul 2

(PDF 348,41 kB)

Modul 3A

(PDF 1,24 MB)

Modul 4A

(PDF 7,76 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 20,83 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 888,98 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom) gemäß Fachinformation für Dostarlimab (Jemperli)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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

- Carboplatin + Paclitaxel

Stand der Information: November 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 3,23 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 212,34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dostarlimab - 2024-01-01-D-996*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endome

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 14:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dostarlimab (D-996)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.04.2024
Eisai GmbH	22.04.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.04.2024
AstraZeneca GmbH	23.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024
DGGG, DGHO, NOGGO	24.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Lutter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Tuffy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Westermayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Hr. Dr. Höller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Mann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Strahwald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Busley	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Buschmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Bölz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Grabowksi	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Dostarlimab (JEMPERLI)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Folgenden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (Vorgangsnummer: 2024-01-01-D-996) zu der am 02.04.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Auftragsnummer: A23-143) zum Wirkstoff Dostarlimab (JEMPERLI) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (CP) Stellung.</p> <p>Mit der Genehmigung einer Type II-Variation am 07.12.2023 ist Dostarlimab in Kombination mit CP zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H-Status (Mismatch-Reparatur-Defizienz der DNA/hohe Mikrosatelliteninstabilität) zugelassen, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Als systemische Immun-Chemotherapie stellt Dostarlimab in Kombination mit CP damit seit Jahrzehnten den ersten neuen, innovativen und hocheffektiven Therapieansatz in der primären Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinoms dar.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung dargestellte Evidenz der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie 213361 (RUBY) zeigt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Dostarlimab in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination mit CP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) CP für die Population der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p>Der erhebliche Zusatznutzen begründet sich insbesondere durch einen signifikanten Vorteil in den primären Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“, wobei zeitgleich auch Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden konnten. Zusätzlich zeigt sich unter der Therapie mit Dostarlimab + CP ein bekanntes und vor allem handhabbares Sicherheitsprofil.</p> <p>Die Studie 213361 (RUBY) zeigt, dass das Sterberisiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (28.09.2022) um 70 % reduziert war (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,127; 0,699]; p = 0,0033). Durch die Behandlung mit Dostarlimab + CP konnte somit eine bisher noch nicht erreichte und zudem erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.</p> <p>Bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich Vorteile in der Sozialen Funktion und Rollenfunktion unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP im Vergleich zur ZVT.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Das Nebenwirkungsprofil für Dostarlimab + CP ist insgesamt erwartbar und handhabbar.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) haben für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom einen neuen Therapiestandard definiert (Tempfer, et al., 2023). Dostarlimab in Kombination mit CP stellt eine hoch effektive, gut handhabbare, langanhaltende und zielgerichtete Therapie dar, welche die bisherige Krankheitsprognose deutlich verbessert und zu einem signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil führt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit CP für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>GSK wird im weiteren Verlauf der Stellungnahme auf folgende Aspekte spezifisch eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zusammenfassung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts bestätigen nach weiteren 12 Monaten Beobachtungszeit (medianen Nachbeobachtungszeit 31,5 Monate) den 1. Datenschnitt. Im Vergleich zu einer	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit Placebo + CP war das Risiko unter Dostarlimab + CP zu versterben um 68 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,32 [0,166; 0,629]; p = 0,0005). Dies weist auf ein langanhaltendes Ansprechen auf die Therapie hin und unterstreicht den Stellenwert von Dostarlimab + CP als neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennte Nutzenbewertung (FIGO-Stadium III vs. FIGO-Stadium IV/rezidivierend) Der Populationssplit wird weder durch einen konsistenten Subgruppeneffekt noch durch eine biologische Rationale möglicher Gruppenunterschiede in der Literatur gestützt. Auch ist die Gruppe der Patientinnen mit FIGO-Stadium III zur Baseline mit n=23 zu klein, um einen separaten Nutzen abzuleiten. Zur Ableitung des Zusatznutzens sollte die gesamte Dossier-Population der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom, unabhängig vom FIGO-Stadium, herangezogen werden. • Patientenberichtete Endpunkte: Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung <ul style="list-style-type: none"> A. In der primären Therapiesituation sollte eine Verbesserung von Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenso Ziel einer Therapie sein, wie das 	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufhalten der Verschlechterung. Demzufolge ist im vorliegenden Verfahren neben der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ebenfalls die Zeit bis zur ersten Verbesserung patientenrelevant.</p> <p>B.</p> <ul style="list-style-type: none">• Epidemiologie: Berechnung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation <p>C. Die Inzidenz-basierte Berechnung ist grundsätzlich nachvollziehbar und plausibel, wobei das Verhältnis der primären zur sekundären Therapiesituation zu beachten ist. Dies stellt sich annähernd mit einem Verhältnis von 3:1 dar, wobei zu erwarten ist, dass durch die überzeugenden Ergebnisse der Studie RUBY ein Therapiewandel zu beobachten sein wird und sich die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren überwiegend in die primäre Therapiesituation verlagert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts</p> <p>Im Rahmen der Studie 213361 (RUBY) erfolgten insgesamt 2 präspezifizierte Datenschnitte. Eine zusätzliche nicht-präspezifizierte Analyse, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der europäischen Arzneimittel-Agentur gefordert wurde und ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben umfasste, fand am 01.03.2023 und somit zwischen dem ersten und zweiten präspezifizierten Datenschnitt statt (²EMA, 2023).</p> <p>Der 1. Datenschnitt vom 28.09.2022, der nach 77 PFS-Ereignissen in der dMMR/MSI-H-Population geplant war, wurde umfassend im eingereichten Dossier beschrieben und vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Nach Einreichung des Dossiers liegen nun auch die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (22.09.2023) der Studie 213361 (RUBY) vor, welcher eine zusätzliche Beobachtungsperiode von 12 Monaten umfasst. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden im Folgenden aufgeführt.</p> <p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten konsistent zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts ein langanhaltendes Ansprechen und signifikanten Überlebensvorteil unter der Therapie</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie RUBY operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IV zeigt sich in den Subgruppenanalysen jeweils kein Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Dostarlimab + CP. Diese Ergebnisse stellen die finale Analyse der Studie 213361 (RUBY) dar. Hintergrund dafür ist, dass die gemäß Studienprotokoll geplanten Anforderungen für den Nachweis einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Intention to treat (ITT)-Population der Studie 213361 (RUBY) bereits in diesem Datenschnitt erfüllt wurden.</p> <p>Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts befindet sich in dem mit dieser Stellungnahme eingereichten Anhang (³GSK, 2024;⁴GSK, 2024).</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom erneut ein erheblicher statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab + CP. Im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + CP war das Risiko unter Dostarlimab + CP zu versterben um 68 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,32 [0,166; 0,629]; p = 0,0005). Für Monat 36 konnte im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 78,0 % beobachtet werden. Für Patientinnen im Kontrollarm konnte für Monat 36 eine Überlebensrate von lediglich 46,0 % beobachtet werden.</p> <p>Besonders hervorzuheben ist das in der Darstellung der Kaplan-Meier Kurven deutlich sichtbare und anhaltende Plateau des</p>	<p>Behandlungsarmen, sodass sich in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Vorteil ableiten lässt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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- (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>, 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 (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR) einen sekundären Endpunkt darstellte.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dostarlimab-Arms im Vergleich zu dem konstant abfallenden Kontrollarm mit einer hohen Rate an Immuntherapie-Folgebehandlung nach Progress (41,5%). Trotz der Immuntherapie-Folgebehandlung zeigte sich der statistisch signifikante und klinisch relevante Überlebensvorteil zugunsten von Dostarlimab + CP in der primären Therapie.</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Dostarlimab + CP für das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS) hatte bereits bei der Auswertung des 1. Datenschnitts die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt und wurde für den 2. Datenschnitt nicht erneut ausgewertet. Beim 1. Datenschnitt war das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP einen Progress zu erleiden oder zu versterben im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP um 72 % erheblich reduziert (Beurteilung durch Prüfarzt, HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495]; $p < 0,0001$).</p> <p>Progressionsfreies Überleben 2</p> <p>Die Behandlung mit Dostarlimab + CP war im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + CP mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des „Progressionsfreien Überlebens 2 (PFS2)“</p>	<p>„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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><u>Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):</u></p> <p>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“.</p> <p><i>Zur Verbesserung/Verschlechterung</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verbunden (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,175; 0,627]; p = 0,0004). Das Risiko für Patientinnen einen zweiten Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben war im Dostarlimab-Arm mit 67 % erheblich geringer als im Kontrollarm. Unter der Behandlung mit Placebo + CP konnte bei 58,5 % der Patientinnen ein Ereignis beobachtet werden. Dagegen hatten lediglich 24,5 % der Patientinnen unter der Behandlung mit Dostarlimab + CP ein Ereignis.</p> <p>Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik</p> <p>Für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die Symptomskalen des EORTC-QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung numerische Vorteile im Dostarlimab-Arm. Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung</i></p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu erwarten, wodurch die Zeit bis zur Verschlechterung im vorliegenden Fall als geeignetere Operationalisierung betrachtet wird.</p> <p><i>Zur erstmaligen/dauerhaften Veränderung</i></p> <p>Sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Veränderung sind in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierung grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>Folglich wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, insbesondere da diese von den unterschiedlichen Erhebungsabständen bzw. Erhebungszahl nicht in relevantem Ausmaß betroffen ist.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)</i></p>

<p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95 % KI]: 0,57 [0,350; 0,920]; p = 0,0196) zugunsten der Patientinnen, die mit Dostarlimab + CP behandelt wurde. Für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95 % KI]: 0,61 [0,382; 0,975]; p = 0,0395) sowie für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,355; 1,006]; p = 0,0479) zugunsten der Patientinnen im Dostarlimab-Arm. Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test).</p> <p>Für den „Globalen Gesundheitsstatus“ und alle übrigen Funktionsskalen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung festgestellt werden.</p> <p><u>EORTC QLQ-EN24</u></p> <p>Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>
--	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten in beiden Studienarmen für alle Patientinnen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,754; 1,649]; p = 0,5160).</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Dostarlimab-Arm bei 75,0 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 66,2 % der Patientinnen auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,22 [0,774; 1,909]; p = 0,4016).</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 32,7 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 32,3 % der</p>	<p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, zeigt sich in den Funktionskalen „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.</p> <p>In den weiteren Funktionskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,443; 1,657]; p = 0,6332).</p> <p><i>Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 30,8 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 32,3 % der Patientinnen auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,405; 1,551]; p = 0,4842).</p> <p><i>Tödliche unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Tödliche unerwünschte Ereignisse wurden nur bei 3,8 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm beobachtet. Somit ist seit dem 1. Datenschnitt kein weiteres tödliches Ereignis im Dostarlimab-Arm aufgetreten. Im Kontrollarm konnte kein entsprechendes Ereignis beobachtet werden.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>In der Studie RUBY traten in beiden Behandlungsarmen bei allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation.</p> <p>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.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>Im Dostarlimab-Arm kam es bei 19,2 % der Patientinnen zu einem Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Im Kontrollarm brachen 16,9 % der Patientinnen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,341; 2,171]; p = 0,7509).</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis des 2. Datenschnitts für Dostarlimab in Kombination mit CP für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
S. I.64 Z. 3ff	<p>Nach Krankheitsstatus getrennte Nutzenbewertung</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline stellt für verschiedene Endpunkte einen Effektmofikator dar. Aufgrund der Effektmofifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum</i></p>	<p><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u></p> <p>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)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennt abgeleitet“</i></p> <p><u>Die Position von GSK stellt sich wie folgt dar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die qualitativ hochwertige Studie 213361 (RUBY) zeigt einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte dMMR/MSI-H-Population. • Keine konsistente und endpunktübergreifende Effektmodifikation. • Es gibt keine biologische Rationale zum Populationssplit. • Extrem kleine Fallzahl (n=23) führt zu sehr unsicheren Daten der Gruppe FIGO-Stadium III. <p>Dazu führt GSK im Folgenden im Detail aus.</p> <p>Die qualitativ hochwertige Studie 213361 (RUBY) zeigt einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte dMMR/MSI-H-Population</p> <p>Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine hochwertige, randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie. Die Einschätzung zur Qualität der Studie bestätigt das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung, da ein geringes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial festgestellt und Ein-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Ausschlusskriterien als entsprechend geeignet bewertet wurden. Die Studie 213361 (RUBY) wurde dementsprechend zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind im Rahmen der Zulassung ausschließlich Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom relevant. Im Nutzendossier wurde die auf der ITT-Population basierenden Teilpopulation der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H Status der Studie 213361 (RUBY) vorgelegt.</p> <p>Für die Teilpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom konnte für Patientinnen, die mit Dostarlimab + CP behandelt wurden, verglichen mit der ZVT CP eine bisher noch nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden Vorteile in den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität gezeigt, während sich das Nebenwirkungsprofil mit vornehmlich immunvermittelten unerwünschten Ereignissen als bekannt und handhabbar zeigte.</p> <p>Keine konsistente und endpunktübergreifende Effektmodifikation in</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den entsprechend den Vorgaben der VerFO des G-BA durchgeführten Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Region (Nordamerika; Europa) • Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend). <p>zeigte sich in den dargestellten patienten-relevanten Endpunkten kein konsistenter Subgruppeneffekt. Eine Aufteilung der Population ist daher nicht sachgerecht.</p> <p>Es gibt keine biologische Rationale zum Populationssplit</p> <p>Darüber hinaus gibt es auch in der Literatur keine Hinweise auf eine biologische Rationale, die einen Unterschied der gebildeten Gruppen (FIGO III vs. FIGO IV/rezidivierend) hinsichtlich des Effekts einer Behandlung mit Dostarlimab begründen könnte (⁵Randall, et al., 2006;⁶Miller, et al., 2020;⁷Nomura, et al., 2011;⁸Homesley, et al., 2009;⁹Matei, et al., 2019). Alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom haben unter dem bisherigen Therapiestandard CP ein hohes Rezidivrisiko und es</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>bedarf innovativer Therapien, um deren Behandlungsergebnisse zu verbessern.</p> <p>Extrem kleine Fallzahl (n=23) führt zu sehr unsicheren Daten der Gruppe FIGO-Stadium III</p> <p>Die durch das IQWiG separat bewertete Subgruppe der Patientinnen mit FIGO-Stadium III zu Baseline umfasste zum 1. Datenschnitt lediglich 24 Patienten. Nach einer Korrektur der Zuordnung einer Patientin vor dem 2. Datenschnitt umfasst diese Subgruppe nur noch 23 Patientinnen. Davon erhielten nur 9 Patientinnen Dostarlimab + CP und 14 Patientinnen Placebo + CP. Es besteht in den Gruppen eine Dysbalance zu Ungunsten der Dostarlimab + CP behandelten Patientinnen, die im Vergleich ein höheres Alter, einen höheren ECOG-Durchschnitt und eine höhere Rate an Karzinosarkomen aufwiesen (siehe Tabelle 1).</p> <table border="1" data-bbox="288 1273 1176 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1273 647 1315"></th> <th data-bbox="647 1273 911 1315">Dostarlimab + CP</th> <th data-bbox="911 1273 1176 1315">Placebo + CP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1315 647 1355">n</td> <td data-bbox="647 1315 911 1355">9</td> <td data-bbox="911 1315 1176 1355">14</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1355 647 1393">Alter (Mittelwert)</td> <td data-bbox="647 1355 911 1393">64 Jahre</td> <td data-bbox="911 1355 1176 1393">56 Jahre</td> </tr> </tbody> </table>		Dostarlimab + CP	Placebo + CP	n	9	14	Alter (Mittelwert)	64 Jahre	56 Jahre	
	Dostarlimab + CP	Placebo + CP									
n	9	14									
Alter (Mittelwert)	64 Jahre	56 Jahre									

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	ECOG	0	3	10	
	Performance Score	1	6	4	
	Histologie Karzinom		2	0	
	<p>Tabelle 1: Dysbalancen in Baseline-Charakteristika der Subgruppe FIGO-Stadium III zur Baseline (n=23)</p> <p>Aufgrund dieser Unterschiede und der geringen Größe der Subgruppe ist die Aussagekraft der Ergebnisse für die isolierte Subgruppen als sehr unsicher einzustufen.</p> <p>Zum 1. Datenschnitt traten in der Subgruppe FIGO-Stadium III im Dostarlimab-Arm 3 Todesfälle auf, während im Kontrollarm 1 Todesfall beobachtet wurde. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts sind im Dostarlimab-Arm keine weiteren Todesfälle hinzugekommen, während sich im Kontrollarm zu diesem Zeitpunkt 2 weitere Todesfälle ereignet haben. Dadurch sinkt das HR von 4,89 im 1. Datenschnitt auf 1,85 im 2. Datenschnitt. Dies zeigt deutlich, dass die Ergebnisse aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße von Einzelereignissen stark beeinflusst und nicht sinnvoll interpretierbar sind. Eine getrennte Betrachtung der Populationen in FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV/rezidivierend ist daher nicht angemessen.</p>				

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesen Gründen ist auch der vom IQWiG festgestellte geringere Nutzen für Patientinnen im FIGO-Stadium III anhand eines Nachteils im Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ in Frage zu stellen. Hinzu kommt, dass das IQWiG im Rahmen seiner Nutzenbewertung ein hohes Verzerrungspotenzial für die meisten Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ wegen einer unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen feststellt. Entsprechend wird auch dieser Endpunkt für diese Subgruppe als hoch verzerrt bewertet und ist damit wenig aussagekräftig.</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt der Nebenwirkungen inklusive der Rate an Therapieabbrüchen sowie den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf entsprechende Unterschiede.</p> <p>Die Ergebnisse zu den schweren unerwünschten Ereignissen, die das IQWiG als Grundlage seiner Bewertung heranzieht, sind aufgrund der sehr kleinen Stichprobe hoch verzerrt und nicht belastbar. Sie</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Zusammenfassend ist die getrennte Auswertung der Subgruppen (primär FIGO-Stadium III sowie Primär FIGO-Stadium IV/rezidivierend) aufgrund der sehr kleinen Fallzahl potentiell hochverzerrt und mit hohen Unsicherheiten behaftet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die für das Nutzendossier vorgelegte Teilpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom ist gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien und der Baselinecharakteristika grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Subgruppen ist wegen der geringen Aussagekraft der herangezogenen Ergebnisse nicht sachgerecht. Dementsprechend sollte der Zusatznutzen ausschließlich für die gesamte nutzenbewertungsrelevante Population abgeleitet werden, für die sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ergibt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39 Z. 5ff	<p>Nichtberücksichtigung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.“</i></p> <p><u>Position von GSK</u></p> <p>Die in der Nutzenbewertung dargestellte Studie 213361 (RUBY) zeigt für die Population der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Dostarlimab in Kombination mit CP durch eine bisher noch nicht erreichte und zudem erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die primäre Therapiesituation von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom und somit auf einen frühen Zeitpunkt der Erkrankung. Dementsprechend sollte eine Verbesserung von Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenso Ziel einer Therapie sein. Im vorliegenden Verfahren ist daher neben der Zeit</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):</u></p> <p>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“.</p> <p><i>Zur Verbesserung/Verschlechterung</i></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu erwarten, wodurch die Zeit bis zur Verschlechterung im vorliegenden Fall als geeignetere Operationalisierung betrachtet wird.</p> <p><i>Zur erstmaligen/dauerhaften Veränderung</i></p> <p>Sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Veränderung sind in der vom pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bis zur ersten Verschlechterung ebenfalls die Zeit bis zur ersten Verbesserung patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung sollte für die patientenberichteten Endpunkte zu Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich zur „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ auch die „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung“ herangezogen werden.</p>	<p>Unternehmer vorgelegten Operationalisierung grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>Folglich wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, insbesondere da diese von den unterschiedlichen Erhebungsabständen bzw. Erhebungsanzahl nicht in relevantem Ausmaß betroffen ist.</p>
S. II 10 Z. 18ff	<p>Berechnung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist jedoch aus methodischen Gründen überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass in der vorliegenden Bewertung für die Zielpopulation von deutlich überwiegend inzidenten Patientinnen bzw. Patientinnen mit erstmaligem Auftreten eines Rezidivs im Betrachtungsjahr ausgegangen wird, der pU jedoch in Schritt 1 die 5-Jahres-Prävalenz veranschlagt.“</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des IQWiG zugrunde, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers methodisch überschätzt sind.</p> <p>Der maßgebliche Grund liegt darin, dass für Zielpopulation in der vorliegenden Therapiesituation von deutlich überwiegend inzidenten Patientinnen ausgegangen wird, der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von GSK</u></p> <p>Der Einwand des IQWiG, dass in der vorliegenden Indikation eine Berechnung der GKV-Zielpopulation anhand der inzidenten Patientinnen zu bevorzugen sei, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Dies muss jedoch ebenfalls im Kontext der bereits zugelassenen und bewerteten Zielpopulation der sekundären Therapiesituation, die jene Patientinnen umfasst, die während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie einen Progress erleiden, gesehen werden:</p> <p>Laut einer Publikation von Huijgens und Mertens (¹⁰Huijgens, et al., 2013) treten in fortgeschrittenen Stadien III&IV des Endometriumkarzinoms bei 37,5% bzw. 66,7% Rezidive auf. Die Spannweite von 37,5% bis 66,7% wird zur Abschätzung der Patientinnen in der sekundären Therapiesituation herangezogen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (siehe Abbildung 1).</p> <p>Angewendet auf die vom IQWiG neuberechneten Zielpopulation von 594 – 1523 Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation ergibt sich eine Zielpopulation von 223 – 1016 Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der sekundären Therapiesituation.</p>	<p>Unternehmer jedoch die 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für seine Berechnung veranschlagt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dementsprechend muss die im Rahmen der 1. Nutzenbewertung von Dostarlimab (Vorgangsnummer: 2021-06-15-D-699) festgelegte Spannweite für die relevante Patientenpopulation in der sekundären Therapiesituation angepasst werden, um das Größenverhältnis der primären und sekundären Patientenpopulationen auf Basis der Inzidenzberechnung mit einheitlicher Bezugsgröße darzustellen.</p> <p>Zukünftig ist zu erwarten, dass sich aufgrund der Verfügbarkeit der hocheffektiven Immun-Chemotherapie von Dostarlimab in Kombination mit CP nicht nur enorme Prognoseverbesserung in der primären Therapiesituation ergeben, sondern auch im Vergleich zur sekundäre Therapiesituation der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren schwerpunktmäßig in die primäre Therapiesituation verlagert wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Berechnung des IQWiG auf Grundlage der Inzidenz ist im Ansatz plausibel, sollte aber um die in Abbildung 1 dargestellten Schritte für die sekundäre Therapiesituation erweitert werden, um die perspektivische Dynamik der Therapielandschaft zu berücksichtigen.</p>	

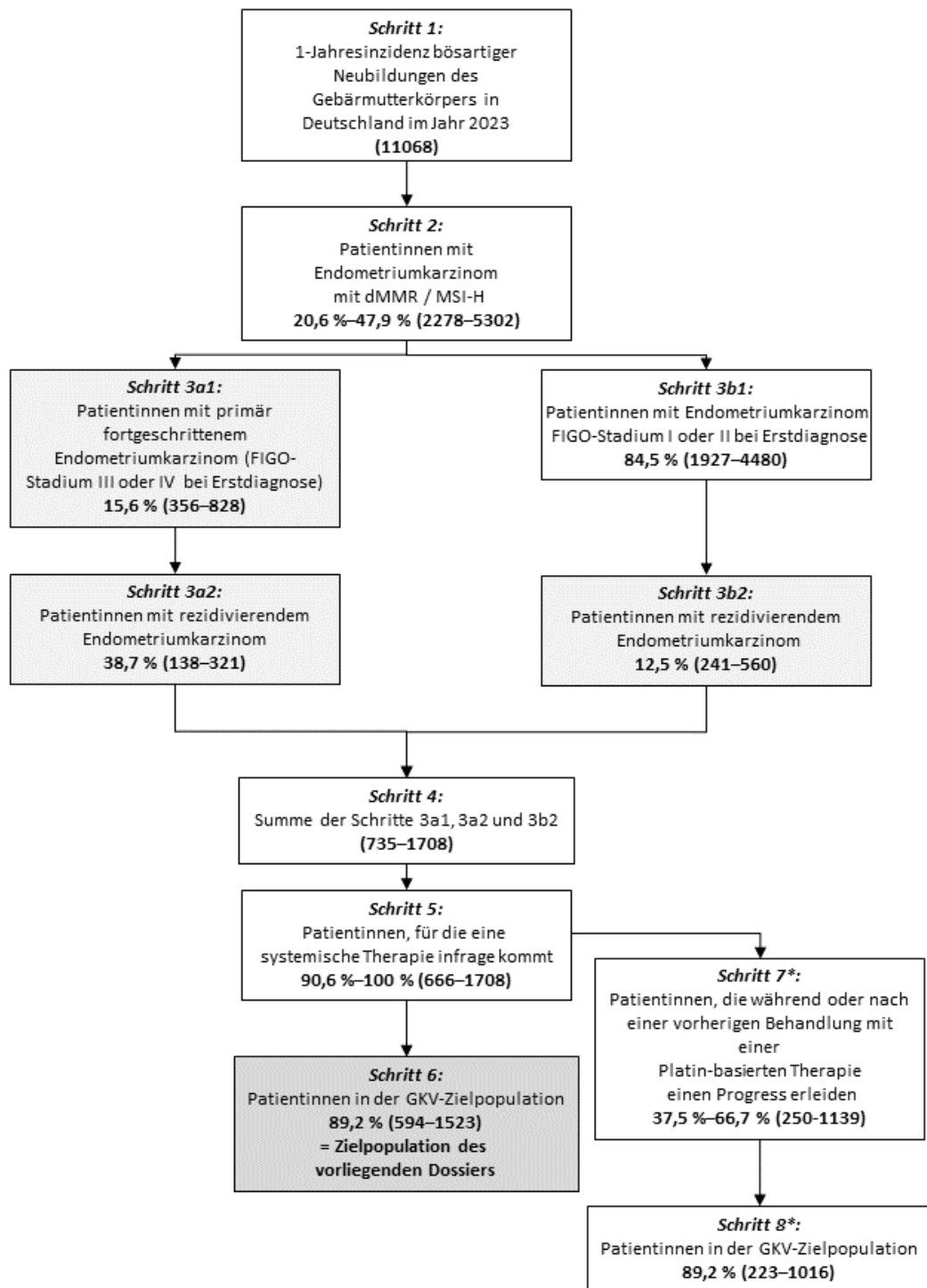


Abbildung 1: Schritte zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation; *Ergänzende Darstellung der notwendigen Anpassung der Berechnung der Zielpopulation „Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit dMMR/MSI-H angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progressiert ist (2. Therapielinie)“

Literaturverzeichnis

1. Tempfer C; Brucker S; Juhasz-Boess I; Mallmann P; Steiner E; Denschlag D, et al. Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on the Use of Primary Chemoimmunotherapy to Treat Patients with Locally Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023; 83(9): 1095-101.
2. EMA, European Medicines Agency,. Extension of indication variation assessment report. 2023.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Anhang zur Stellungnahme, Darstellung des 2. Datenschnitts der Studie 213361 (RUBY) 2024.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie 213361 (RUBY) 2024.
5. Randall ME; Filiaci VL; Muss H; Spirtos NM; Mannel RS; Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1): 36-44.
6. Miller DS; Filiaci VL; Mannel RS; Cohn DE; Matsumoto T; Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020; 38(33): 3841-50.
7. Nomura H; Aoki D; Takahashi F; Katsumata N; Watanabe Y; Konishi I, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol.* 2011; 22(3): 636-42.
8. Homesley HD; Filiaci V; Gibbons SK; Long HJ; Cella D; Spirtos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(3): 543-52.
9. Matei D; Filiaci V; Randall ME; Mutch D; Steinhoff MM; DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2317-26.
10. Huijgens AN; Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013; 5(3): 179-86.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Dostarlimab/Jemperli (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) Vorgangsnummer 2024-01-01-D-996
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“• „Lenvima® ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“ (Eisai GmbH 2023) <p>Das für diese Stellungnahme relevante Anwendungsgebiet von Jemperli lautet:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„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.“ (Glaxo Smith Kline (GSK) 2023a)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Dostarlimab/Jemperli im Anwendungsgebiet Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Bericht Nr. 1756 (A23-143) des IQWiG zu Dostarlimab wird seitens des Instituts beschrieben, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation mit dMMR / MSI-H-Status sowie das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation die primären Endpunkte in der Studie RUBY waren. Das IQWiG führt das PFS jedoch nicht unter den patientenrelevanten, in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten auf. Das Institut weist darauf hin, dass seine Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von der Auswahl des pU abweicht, welcher im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des PFS findet sich im Bericht des IQWiG jedoch nicht. (IQWiG 2024)</p> <p>Demgegenüber berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die beiden Endpunkte PFS und PFS2. In der pivotalen Studie 213361 (RUBY) wurde das PFS sowohl durch einen Prüfarzt als auch durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review; BICR) über bildgebende Verfahren ermittelt. Dabei stellt das durch den Prüfarzt ermittelte PFS einen primären Endpunkt der RUBY dar. Operationalisiert wurde das PFS (Prüfarzt; BICR) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer bildgebend</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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- (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>, 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 (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR) einen sekundären Endpunkt darstellte.</p> <p>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 Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression. Die Beurteilung des PFS2 erfolgte nur durch einen Prüfarzt. Operationalisiert wurde das PFS2 als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach der ersten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache.</p> <p>Für das vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebene Anwendungsgebiet zeigen die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie RUBY für den Endpunkt PFS einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (PFS (Prüfarzt): HR [95%-KI]: 0,28 [0,162; 0,495]; $p < 0,0001$; PFS (BICR): HR [95%-KI]: 0,29 [0,158; 0,543]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel das Risiko einer Progression oder des Versterbens um 72 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 71 % (PFS (BICR)) reduziert werden konnte.</p> <p>Für den Endpunkt PFS2 zeigt sich in der Studie RUBY ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (HR [95%-KI]: 0,37 [0,189; 0,727]; $p = 0,0027$). Damit war unter der Behandlung mit Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie oder</p>	<p>als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Tod, die auf die Studienbehandlung folgte mit einem Wert von 63,3 % erheblich reduziert.</p> <p>Mit Blick auf die Nutzenbewertung leitet der pharmazeutische Unternehmer daher sowohl für das PFS (Prüfarzt und BICR) als auch für das PFS2 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS führt der pharmazeutische Unternehmer unter anderem aus, dass sowohl die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das PFS als klinisch relevanten Endpunkt bewerten, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit umfasst. Ein dokumentierter Krankheitsprogress geht laut EMA im Allgemeinen mit einer Verschlechterung von Symptomen sowie der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einher, weshalb eine Verlängerung des PFS als direkt patientenrelevant einzustufen ist. Wie der pharmazeutische Unternehmer weiter ausführt, wird diese Meinung von Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie geteilt. Das PFS kann demnach zur Einschätzung der Wirksamkeit der onkologischen Therapie herangezogen werden. (Glaxo Smith Kline (GSK) 2023b)</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer E.A. et al 2009) – kann für die Patientin unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Auch wegen der für die Patientin direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das BfArM das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (European Medicines Agency (EMA) 2023).</p> <p>Eisai teilt die Einschätzung des Herstellers, der Zulassungsbehörden sowie der medizinischen Fachgesellschaften bezüglich der</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientenrelevanz des PFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH (2023). Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.04.2024.
2. Eisenhauer E.A. et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 19.04.2024.
4. Glaxo Smith Kline (GSK) (2023a). JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.04.2024.
5. Glaxo Smith Kline (GSK) (2023b). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dostarlimab - Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7371/2023_12_18_Modul4A_Dostarlimab.pdf, abgerufen am: 19.04.2024.
6. IQWiG (2024). Dostarlimab (Endometriumkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7373/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dostarlimab_D-996.pdf, abgerufen am: 19.04.2024.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.04.2024
Stellungnahme zu	Dostarlimab/Jemperli®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkungen zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG nutzt für seine eigene Berechnung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Inzidenz als Ausgangswert, anstelle der 5-Jahresprävalenz (1).</p> <p>MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend auf den Neuerkrankungsfällen ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt, da es sich bei der vorliegenden Zielpopulation überwiegend um inzidente Patient:innen handelt. Eine Berechnung auf Basis der 5-Jahresprävalenz führt zu einer deutlichen Überschätzung der Patientenpopulation.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass ein:e prävalente:r Patient:in mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits behandelt worden wäre und sich somit in einer späteren Therapielinie befinden würde.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des IQWiG zugrunde, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers methodisch überschätzt sind.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1756 Dostarlimab (Endometriumkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024; Stand: 27.03.2024; available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/#nutzenbewertung> letzter Zugriff [22.04.2024].

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	<< 23. April 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Dostarlimab (Jemperli) – Vorgangsnummer 2024-0101-D-996 >>
Stellungnahme von	<< AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg, Deutschland >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.04.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dostarlimab (Jemperli).</p> <p>Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, angezeigt (1).</p> <p>Auf Basis der von AstraZeneca gesponsorten Phase III Studie DUO-E, wird derzeit auch für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab mit oder ohne Olaparib bei Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eine Zulassung erwartet. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem oben genannten Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab in der Indikation Endometriumkarzinom betroffen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ziel der Nutzenbewertung nach §35a ist es, den Zusatznutzen von Dostarlimab für die vom Anwendungsgebiet (AWG) umfasste Patientenpopulation „erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie in Frage kommt“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des IQWiG zugrunde, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers methodisch überschätzt sind.</p> <p>Der maßgebliche Grund liegt darin, dass für Zielpopulation in der vorliegenden Therapiesituation von deutlich überwiegend inzidenten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:</p> <p>Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG sieht den vom pU veranschlagten Anteilswert (90,6%) der unteren Grenze, basierend auf der Publikation von Parker et al. mit Unsicherheiten behaftet, da die Repräsentativität der Daten u.a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote (12%) unklar sei. Darüber hinaus führe die Annahme des pU für die obere Grenze (100%), wie von ihm selbst angemerkt, zu einer Überschätzung, da beispielsweise Patientinnen, für die lokale Therapieoptionen und keine systemischen Therapien infrage kommen unberücksichtigt bleiben (2).</p> <p><u>Anmerkung AstraZeneca zu Schritt 5: Anteil an Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt</u></p> <p>AstraZeneca weist darauf hin, dass die Publikation von Parker et al. keine Auskunft darüber gibt, welcher Anteil der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium des Endometriumkarzinoms eine Chemotherapie erhält, sondern darüber, für welchen Anteil der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium die Befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology (SGO) eine Chemotherapie bzw. ein Regime, das eine solche beinhaltet, als adjuvante Behandlung präferieren. Dies ist dem Fragebogen zu entnehmen, der zur Erhebung der Ergebnisse an 1.531 Mitglieder versandt wurde (Rücklaufquote: 12%) (3). Folglich stellt der in der Publikation von Parker et al. genannte Anteil von 91% der Patientinnen, für welche die SGO Mitglieder eine Chemotherapie präferierten, eine Obergrenze für den Anteil an Patientinnen, welche für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar, da die patientenindividuelle Eignung für eine solche noch keine Berücksichtigung fand. Der tatsächliche Anteil an Patientinnen, welcher</p>	<p>Patientinnen ausgegangen wird, der pharmazeutische Unternehmer jedoch die 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für seine Berechnung veranschlagt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Realversorgung im fortgeschrittenen Stadium eine Chemotherapie erhält, wäre als untere Grenze geeignet. Eine Referenz dazu liegt AstraZeneca zum heutigen Tag allerdings nicht vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Keine Stellungnahme.</i>	

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GSK. Fachinformation JEMPERLI 500mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2024.
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung [online]. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/#nutzenbewertung>. 2024.
3. J. E. Parker, D. S. Miller, J. Lee, et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;34:100620.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Dostarlimab (Jemperli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Dostarlimab (Jemperli) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Dostarlimab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz/hohere Mikrosatelliteninstabilität, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA „Carboplatin + Paclitaxel“ fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Subgruppe der Patientinnen mit primär FIGO Stadium III einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Für Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierend wird ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen attestiert. Ursächlich für die Aufteilung ist eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie schwere UEs. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Unterteilung in Subgruppen ohne erkennbare Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</p> <p>Die Bewertung des IQWiG basiert auf einer Feststellung eines fraglichen Subgruppeneffekts (FIGO Stadien). Zugleich wurde seitens des IQWiG im Rahmen der vorgenommenen Unterteilung eine Reihe an methodischen Limitationen bei Subgruppenanalysen nicht erkennbar berücksichtigt. So konnte die vorgenommenen Unterteilung in die Subgruppen seitens des IQWiG z.B. nicht mit einer</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pathophysiologischen Rationale begründet werden. Insgesamt muss die Unterteilung des maßgeblichen Effekts bei „Gesamtmortalität“ in Subgruppen bezüglich der Krankheitsaktivität stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DGGG, DGHO, NOGGO

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Dostarlimab Endometriumkarzinom
Stellungnahme von	<i>DGGG, DGHO, NOGGO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Dostarlimab (Jemperli®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Dostarlimab ist ein PD-1-Inhibitor und zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), für die eine systemische Therapie infrage kommt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Dostarlimab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit								<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Subgruppe	ZVT	pU				IQWiG																			
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Carboplatin / Paclitaxel	erheblich	Hinweis	FIGO III	geringer	Anhaltspunkt	
				FIGO IV	erheblich	Hinweis	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entsprach dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist RUBY, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. RUBY schloss 494 Patientinnen mit dieser Indikation ein. Basis des Dossiers ist die zulassungskonforme Population von 118 Patientinnen mit DNS-Reparaturdefekt, identifiziert als dMMR/MSI-H. • Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard Ration von 0,28 bzw. 0,30. • Das Spektrum der Nebenwirkungen ist substanzklassenspezifisch. 							

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die vom IQWiG vorgeschlagene, separate Bewertung der 24 Patientinnen im initialen Stadium FIGO III erscheint aufgrund der geringen Zahl nicht sinnvoll, und entspricht nicht dem klinischen Vorgehen.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dostarlimab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel ist in kurzer Zeit zum Therapiestandard bei Patientinnen in dieser Indikation mit Nachweis von dMMR/MSI-H geworden.</p>	
2. Einleitung Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Bisheriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms war die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m ²) (TC) 6x alle 3 Wochen. Dieser Standard wurde durch die	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phase-III-Studie GOG 209 etabliert. In dieser Studie war Carboplatin / Paclitaxel dem bis dahin geltenden Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (TAP) nicht unterlegen, aber mit signifikant geringerer Toxizität belastet. Die S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2022“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.</p> <p>Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein [3]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Diese werden bei etwa 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose nachgewiesen [4].</p> <p>Dostarlimab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. In der EU führte der Nachweis von nachhaltigen Remissionen im August 2021 zur Zulassung von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie [5].</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Tabelle 2: Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und MSI-H/dMMR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>ORR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RUBY [6]</td> <td>primär fortgeschritten oder rezidiviert, keine systemische Vortherapie, dMMR/MSI-H</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Placebo</td> <td>Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab</td> <td>118</td> <td>61,5 vs 71,7 0,63⁷ n. s. ⁸</td> <td>72,3 vs 35,8⁶ 0,28⁷ p < 0,0001</td> <td>36,9 vs 13,2 0,3 p = 0,0033</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Ansprechrate (Prüfarzt); ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Ereignisrate (Prüfarzt); ⁵ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Dostarlimab wurde im Juli 2023 von der FDA und im Oktober 2023 in der EU in dieser Indikation zugelassen.</p>								Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)	RUBY [6]	primär fortgeschritten oder rezidiviert, keine systemische Vortherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab	118	61,5 vs 71,7 0,63 ⁷ n. s. ⁸	72,3 vs 35,8 ⁶ 0,28 ⁷ p < 0,0001	36,9 vs 13,2 0,3 p = 0,0033	
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)																	
RUBY [6]	primär fortgeschritten oder rezidiviert, keine systemische Vortherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab	118	61,5 vs 71,7 0,63 ⁷ n. s. ⁸	72,3 vs 35,8 ⁶ 0,28 ⁷ p < 0,0001	36,9 vs 13,2 0,3 p = 0,0033																	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT und der Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie RUBY. Diese nahm alle Patientinnen primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom auf. Entsprechend der Zulassung beschränkt sich die frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit dMMR/MSI-H.</p> <p>Primäre Endpunkte von RUBY waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 28. 9. 2022, eine zweite Interimsanalyse am 22. 9. 2023.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom. Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie führte zur signifikanten Senkung der Gesamtmortalität. Die Darstellung im Dossier führt die Zahl der Ereignisse auf. In der Kaplan-Meyer-Analyse liegt die Überlebensrate nach 24 Monaten im Dostarlimab-Arm bei 83,3%, im Placebo-Arm bei 58,7% [6].</p> <p>Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen zum Datenschnitt noch nicht erreicht.</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie RUBY operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Diesbezüglich wird das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war koprimärer Endpunkt von RUBY. Auch hier führte die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie zur signifikanten Verbesserung. Die Darstellung im Dossier führt die Zahl der Ereignisse auf. In der Kaplan-Meyer-Analyse liegt die PFÜ-Rate nach 24 Monaten im Dostarlimab-Arm bei 61,4%, im Placebo-Arm bei 15,7% [6].</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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- (<i>Response Evaluation Criteria In Solid</i></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Tumors</i>, 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 (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR) einen sekundären Endpunkt darstellte.</p> <p>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 „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer Die Remissionsrate lag unter Dostarlimab höher als in der Kontrolle, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-EN24 erhoben. Hierbei zeigte sich für den Endpunkt soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab.</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):</u></p> <p>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“.</p> <p><i>Zur Verbesserung/Verschlechterung</i></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu erwarten, wodurch die Zeit bis zur Verschlechterung im</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Fall als geeignetere Operationalisierung betrachtet wird.</p> <p><i>Zur erstmaligen/dauerhaften Veränderung</i></p> <p>Sowohl die Zeit bis zur erstmaligen als auch die Zeit bis zur dauerhaften Veränderung sind in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierung grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>Folglich wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, insbesondere da diese von den unterschiedlichen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erhebungsabständen bzw. Erhebungsanzahl nicht in relevantem Ausmaß betroffen ist.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>in Kombination mit Paclitaxel. Dieser Vorteil zeigt sich unabhängig des „Krankheitsstatus zu Baseline“ in der Gesamtpopulation.</p> <p>In den weiteren Funktionskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Dostarlimab mit 70,5% höher als im Placebo-Arm mit 59,8%. Publiizierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [6]</i></p> <table border="1" data-bbox="286 975 1395 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 975 1048 1086">Side Effect</th> <th data-bbox="1048 975 1308 1086">Dostarlimab (n = 241)</th> <th data-bbox="1308 975 1395 1086">Pla (n=</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1086 1048 1142">Fatigue</td> <td data-bbox="1048 1086 1308 1142">125 (51.9)</td> <td data-bbox="1308 1086 1395 1142">134</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1142 1048 1198">Alopecia</td> <td data-bbox="1048 1142 1308 1198">129 (53.5)</td> <td data-bbox="1308 1142 1395 1198">123</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1198 1048 1254">Nausea</td> <td data-bbox="1048 1198 1308 1254">130 (53.9)</td> <td data-bbox="1308 1198 1395 1254">113</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1254 1048 1310">Peripheral neuropathy</td> <td data-bbox="1048 1254 1308 1310">106 (44.0)</td> <td data-bbox="1308 1254 1395 1310">101</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1310 1048 1377">Anemia</td> <td data-bbox="1048 1310 1308 1377">91 (37.8)</td> <td data-bbox="1308 1310 1395 1377">104</td> </tr> </tbody> </table>	Side Effect	Dostarlimab (n = 241)	Pla (n=	Fatigue	125 (51.9)	134	Alopecia	129 (53.5)	123	Nausea	130 (53.9)	113	Peripheral neuropathy	106 (44.0)	101	Anemia	91 (37.8)	104	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>In der Studie RUBY traten in beiden Behandlungsarmen bei allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation.</p> <p>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</p>
Side Effect	Dostarlimab (n = 241)	Pla (n=																		
Fatigue	125 (51.9)	134																		
Alopecia	129 (53.5)	123																		
Nausea	130 (53.9)	113																		
Peripheral neuropathy	106 (44.0)	101																		
Anemia	91 (37.8)	104																		

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arthralgia	86 (35.7)	86 (35.0)	<p>Behandlungsarmen. In der zusammenfassenden Interpretation der Daten lässt sich kein Nachteil für Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung ableiten.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>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. Insbesondere hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs sind in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 12 (23 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch Nachteil für die</p>
	Constipation	83 (34.4)	88 (35.8)	
	Diarrhea	75 (31.1)	71 (28.9)	
	Myalgia	63 (26.1)	68 (27.6)	
	Hypomagnesemia	52 (21.6)	70 (28.5)	
	Peripheral sensory neuropathy	51 (21.2)	47 (19.1)	
	Decreased appetite	52 (21.6)	43 (17.5)	
	Dyspnea	44 (18.3)	50 (20.3)	
	Rash	55 (22.8)	34 (13.8)	
	Grade ≥3 events occurring in >5% of patients in either group			
	Anemia	36 (14.9)	40 (16.3)	
	Neutropenia	23 (9.5)	23 (9.3)	
	Neutrophil count decreased	20 (8.3)	34 (13.8)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lymphocyte count decreased	13 (5.4)	18 (7.3)	Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel festgestellt.
	White-cell count decreased	16 (6.6)	13 (5.3)	
	Hypertension	17 (7.1)	8 (3.3)	
	Pulmonary embolism	12 (5.0)	12 (4.9)	
	Hypokalemia	12 (5.0)	9 (3.7)	
	Serious events occurring in >2% of patients in either group			
	Sepsis	8 (3.3)	1 (0.4)	
	Pulmonary embolism	6 (2.5)	5 (2.0)	
	Pyrexia	6 (2.5)	2 (0.8)	
	Dyspnea	5 (2.1)	1 (0.4)	
	Muscular weakness	5 (2.1)	1 (0.4)	
	Anemia	3 (1.2)	6 (2.4)	
	Asthenia	2 (0.8)	6 (2.4)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Urinary tract infection	3 (1.2)	5 (2.0)	
	<p>Häufiger unter Dostarlimab traten die immunvermittelten Nebenwirkungen Hypothyreose (11,2%), Exanthem (Rash, 6,6%) und Anstieg der Transaminasen (5,8%) auf. In der Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Dostarlimab-Arm bei 17,4%, im Placebo-Arm bei 9,3%.</p>		<p><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u></p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Dostarlimab wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	6. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Dostarlimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Dostarlimab: 4	
	<p>7. Diskussion</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit bei Karzinomen mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Diese wurde beim Endometriumkarzinom zuerst bei Patientinnen mit Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie gezeigt. Allerdings war die Zulassungsstudie einarmig und eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Jetzt liegen die Daten der Standard-verändernden Studie RUBY vor. Sie zeigen bereits nach relativ kurzer Nachbeobachtungszeit eine signifikante Verlängerung</p>	<p>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.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Patientinnenpopulation: dMMR/MSI-H versus pMMR/MSS</u></p> <p>Der Unterschied zugunsten von Dostarlimab ist sehr deutlich und führt zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose der betroffenen Patientinnen. Allerdings zeigen die Auswertungen auch einen Vorteil bei Patienten mit pMMR/MSS, also ohne DNS-Reparaturdefekt. Die projizierte Kaplan-Meyer-Analyse zeigt nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 28,4% im Dostarlimab- und von 18,8% im Placebo-Arm (HR 0,76, KI 0,59-0,98). Hier müssen andere Biomarker identifiziert werden, die weitere Patientinnen in dieser Population identifizieren, die von der Immuntherapie profitieren.</p> <p><u>Weitere Subgruppen</u></p>	<p>Stadium III“ sowie „FIGO-Stadium IV“ für eine zusammenfassende Aussage entsprechend interpretiert werden:</p> <p>b) <u>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</u></p> <ul style="list-style-type: none">– der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,– des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. <p><u>a1) Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung</u></p> <p><u>a2) Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG eingesetzte Methodik hat eine Interaktion durch den Parameter „FIGO III“ identifiziert. Der Effekt ist biologisch nicht plausibel, da wir auch in früheren Krankheitsstadien von einem Effekt der Immuntherapie ausgehen, siehe die Ergebnisse von adjuvanter und neoadjuvanter Therapie beim Melanom und beim NSCLC. Die hier identifizierte Subgruppe enthält insgesamt 24 Patientinnen. Das ist zu wenig für eine stabile Bewertung. Klinisch werden diese Patientinnen als gleichermaßen „at risk“ wie Patientinnen im Stadium FIGO IV eingeschätzt werden.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind substanzklassenspezifisch. In RUBY wurden keine neuen Phänomene identifiziert.</p> <p>Dostarlimab ist jetzt in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms angekommen. Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel ist zum Standard geworden.</p>	<p>Zu a1)</p> <p>In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich jeweils keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>Bei den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen lediglich moderate Vorteile von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vor.</p> <p>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.</p> <p>Zu a2)</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein sehr deutlicher Vorteil von Dostarlimab in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.</p> <p>In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen moderate Vorteile von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vor.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich für die Nutzenbewertung keine relevanten Unterschiede.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin und Paclitaxel einen erheblichen Zusatznutzen fest</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2022, AWMF-Registernummer 032/034-OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Aktualisierung in Vorbereitung
3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI:
4. Green AK, Feinberg J, Makker V: A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. ASCO Educational Book 40:1-7, 2020. DOI: [10.1200/EDBK_280503](https://doi.org/10.1200/EDBK_280503)
5. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. JAMA Oncology 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
6. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dostarlimab (D-996)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Mai 2024

von 14:45 Uhr bis 15:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Frau Dr. Lutter

Frau Gleißner

Herr Dr. Tuffy

Herr Westermayer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Herr Dr. Höller

Herr Mann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Strahwald

Herr Busley

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Dr. Buschmann

Frau Bölz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, erneut ein herzliches Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Anhörungsmontag. Wir fahren jetzt fort mit Dostarlimab im neuen Anwendungsgebiet „Primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom“. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März dieses Jahres, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer GSK Stellung genommen hat und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmen AstraZeneca, Eisai und MSD Sharp & Dohme sowie als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit kontrollieren, damit sie im heute wiederum geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. Für GSK, also den pharmazeutischen Unternehmer, sind Frau Dr. Lutter, Frau Gleißner, Herr Dr. Tuffy und Herr Westermayer zugeschaltet. Für die DGHO sind Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Wörmann und für die Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist Herr Dr. Grabowski zugeschaltet. Außerdem sind Herr Dr. Höller und Herr Mann von Eisai zugeschaltet. Von MSD sind Frau Strahwald und Herr Busley zugeschaltet, ferner von AstraZeneca Frau Dr. Buschmann und Frau Bölz. Und Herr Dr. Rasch ist gnadenlos auch immer noch da.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. – Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die einleitenden Worte und auch die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen.

Ich möchte als Erstes das GSK-Team kurz vorstellen. Als Vertreter von GSK sind in der heutigen Anhörung Herr Liam Tuffy für die medizinische Abteilung, Herr Bernd Westermayer als Biostatistiker und Frau Johanna Lutter dabei, die das Dossier seitens Market Access für GSK verantwortet hat. Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei GSK.

Worüber wollen wir uns heute unterhalten? Unser Thema ist die Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation. Dies stellt eine seit Jahrzehnten dringend benötigte Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für die betroffenen Patientinnen dar, die sich bei gleichzeitig gut bekanntem und handhabbarem Sicherheitsprofil sowohl in Mortalität und Morbidität als auch in der Lebensqualität zeigt.

Was ist nun das Besondere an Dostarlimab? Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie wurden in der RUBY-Studie gegenüber der alleinigen Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine hochwertige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Wirksamkeit insbesondere im Bereich Mortalität ist beeindruckend. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der dMMR/MSI-H-Patientinnen konnte im ersten Datenschnitt im Dostarlimab-Arm ein gegenüber der zVT um 70 Prozent geringeres Sterberisiko beobachtet werden. Mittlerweile liegen auch die Daten des zweiten Datenschnitts vor, der nach weiteren zwölf Monaten erfolgte. Nach wie vor ist das Sterberisiko im Dostarlimab-Arm gegenüber der zVT deutlich reduziert, nämlich um 68 Prozent. Diesen

zweiten Datenschnitt haben wir mit der Stellungnahme auch an den G-BA übermittelt. Der Überlebensvorteil zeigt sich ebenfalls eindrucksvoll anhand der Überlebensraten. Während im Kontrollarm nach 36 Monaten lediglich 46 Prozent der Patientinnen noch am Leben waren, konnte im Dostarlimab-Arm im zweiten Datenschnitt noch immer eine Überlebensrate von 78 Prozent beobachtet werden.

Die Frage ist nun, für welche Population sich dieser Zusatznutzen zeigt. Die gesamte dMMR-Population profitiert insbesondere aufgrund des deutlich längeren Überlebens von der Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie. Eine Unterteilung in weitere Subgruppen ist nicht sachgerecht, da die Stichprobe dann sehr klein werden würde. In der Subgruppe mit FIGO-Stadium III befinden sich beim zweiten Datenschnitt nur noch 23 Patientinnen, die sich auf die zwei Behandlungsarme aufteilen. Aus derart kleinen Gruppen können keine validen und fundierten Schlussfolgerungen abgeleitet werden, denn schon wenige Ereignisse beeinflussen das Ergebnis stark in die eine oder andere Richtung. Ferner gibt es auch keine biologischen Hinweise, die einen Unterschied zwischen den Krankheitsstadien begründeten. Die dMMR-Population muss daher als komplette Gruppe betrachtet werden.

Nun stellt sich auch die Frage: Muss diese Wirksamkeit denn durch andere Nachteile in der Therapie erkauft werden? Hier ist die Antwort ganz klar Nein. Ich möchte betonen, dass sich der Einsatz der Dreifachkombination aus Dostarlimab, Carboplatin und Paclitaxel nicht negativ auf Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt. Für die Lebensqualität können sogar in zwei der fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Vorteile für die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie festgestellt werden, nämlich in der Rollenfunktion und in der sozialen Funktion.

Unerwünschte Ereignisse, die sich während der Studie im Dostarlimab-Arm zeigten, waren insbesondere den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen zuzuordnen und entsprechen dem, was bereits in der sekundären Therapiesituation bei der Monotherapie mit Dostarlimab beobachtet wurde. Diese konnten so erwartet werden und sind gut handhabbar.

Was ist nun die Folge dieser Vorteile für die Patientenversorgung? Die Kombination aus Dostarlimab und Chemotherapie ist aufgrund der Daten der RUBY-Studie bereits jetzt der neue Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Dadurch wird sich auch die Zielpopulation verändern.

Uns ist wichtig zu betonen, dass die Zielpopulation in der sekundären Therapiesituation nicht größer sein kann als die in der primären Therapiesituation. Aufgrund der enormen Verbesserung in der primären Therapiesituation ist zu erwarten, dass sich die Anzahl der Patientinnen in der sekundären Situation, also derjenigen Patientinnen, die während oder nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, deutlich verringern wird. Deswegen haben wir in der Stellungnahme auch eine entsprechend angepasste Berechnung für die sekundäre Therapiesituation eingeführt.

Ich möchte also kurz festhalten: Wir sind eigentlich stolz, dass wir heute mit Ihnen diese positiven Ergebnisse der RUBY-Studie diskutieren können. Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie hat durch den in der RUBY-Studie nachgewiesenen Zusatznutzen einen bisher einzigartigen Therapiewandel für die Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom eingeläutet. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und auf eine rege Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. Da sind wir auch sofort bei dem entscheidenden Punkt, den Sie zunächst adressiert hatten. Wir sehen ja in der Nutzenbewertung, dass auf der Basis der Subgruppenergebnisse für Patientinnen im FIGO-Stadium IV und mit rezidivierender Erkrankung insbesondere aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens vom IWiG ein erheblicher Zusatznutzen gesehen wurde. Demgegenüber – das haben Sie ja adressiert, Frau Gleißner – sieht das IWiG bei den Patienten im FIGO-Stadium III einen geringeren Nutzen, da für diese Subgruppe einzig

Nachteile bei den schweren UEs identifiziert werden konnten. Deshalb lautet meine Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie diese wirklich krass unterschiedlichen Ergebnisse in den Subgruppen aus klinischer Sicht? Gibt es dafür eine Rationale? – Frau Lüftner, Sie hatten die Hand gehoben, oder war das keine Wortmeldung?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nein, das war gar keine Wortmeldung. Ich wollte eigentlich nur meine Meinung kundtun, dass ich das Wort „Stolz“ hier sehr gerne gehört habe. Für mich sind die FIGO-III-Patienten, diese 23 Patienten, ein random Fehler. Ich wüsste beim besten Willen nicht, warum man denen jetzt einen Schaden zufügen sollte. Also, ich halte es für ein Zufallsereignis, dass das so irgendwie herausgekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann oder Herr Grabowski, wie sehen Sie das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der übergeordnete Gesichtspunkt ist, dass wir die Patienten in diesen Stadien bisher nicht unterschiedlich behandeln. Das ist nicht ganz einfach; dazu können Herr Grabowski und Frau Lüftner vielleicht noch etwas sagen. Die Unterscheidung zwischen Stadium III und IV bezüglich der Diagnostik hängt genau von deren Präzision ab, und bisher gibt es keine Hinweise, dass sie sich anders verhalten. Das wäre jetzt das erste Mal, dass wir sehen würden, dass hier eine dramatische Schädigung – eher ein Schaden – eintreten würde, was wir sonst in der Gesamtkonstellation nicht sehen würden. Insofern fürchten wir, dass diese 24 Patientinnen nicht ausreichen, um da einen Unterschied gut zu dokumentieren, falls es so ist. Ich sage mal umgekehrt: Das passt zu dem, was wir heute Vormittag diskutiert haben.

Wir haben biologische Parameter. Hier ist nicht PD-L1-Expression der entscheidende Wert für die Immuncheckpoint-Inhibitoren, sondern hier ist es die Mikrosatelliten-Instabilität, die auch schon vorher ganz klar als dominantes prognostisches und prädiktives Merkmal für die Immuncheckpoint-Therapie eingeführt wurde. Das würde sich konsequent als Linie argumentativ eigentlich fortsetzen, mit Ausnahme eben gerade dieses Stadiums III. Das bedeutete eigentlich, dass es eine komplett andere Erkrankung wäre. Dann würden wir nachvollziehen können, warum wir hier auf einmal mit derselben Therapie einen Schaden bewirken, wenn wir sonst nur von einem Nutzen reden, und diesen Anhaltspunkt haben wir überhaupt nicht. Selbst unabhängig von dem, was Frau Lüftner in Bezug auf die rein methodische Frage sagte: Wir kennen es biologisch nicht, dass das Stadium III etwas komplett anderes wäre als das Stadium IV.

Das macht uns so kritisch gegenüber diesen Daten, und deshalb unsere Vermutung, dass es sich um ein Problem der kleinen Zahl handelt. Noch einmal ganz deutlich: Wenn es wirklich eine komplett andere Erkrankung wäre, selbst wie wir es eben bei Lymphomen diskutiert haben, selbst bei Myelomen, bei denen Stadien von Patienten relevant sind, dann merken wir, dass die Biologie der Erkrankung im hohen Stadium etwas anderes sein kann. Das kennen wir nicht von Stadium III und IV, jetzt speziell vom Stadium III, und deswegen sind wir an dieser Stelle so dezidiert und können nicht nachvollziehen, hier eine so unterschiedliche Bewertung vorzunehmen. In Leitlinien tun wir das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Grabowski. – Bitte schön.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. Auch wir waren wegen dieser Unterteilung zwischen III und IV überrascht. Weder klinisch noch hinsichtlich der Arten der Therapie, die wir anwenden, unterscheiden sich diese Stadien. Wie Herr Professor Wörmann schon erwähnt hat, ist der MMR-Status das, was die Erkrankung eher verbindet. Das ist als Faktor zu sehen, als stadiumübergreifend. Von daher würde auch ich insbesondere bei der ganz kleinen Gruppe von Stadium III aus klinischer Sicht gar keine Unterschiede zwischen Stadium III und Stadium IV sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich will nur ganz kurz eine kleine Situation schildern. Ich arbeite jetzt an einem Standort, wo irgendwie aufgrund von Tradition bei der Diagnose des Endometriumkarzinoms oder bei den Arztbriefen immer die TNM-Klassifikation hineingeschrieben wird und ich mir dann die FIGO-Klassifikation selber herausuchen muss. Es ist extrem schwer, aufgrund der diagnostischen Parameter hier wirklich immer IIIb und IV herauszufieseln. Das heißt, was die beiden Kollegen sagen, trifft zu: Meines Erachtens stellen die Stadien IIIb und IV wirklich ein Kontinuum dar. Es ist aufgrund der Bildgebung so schwierig zu unterscheiden, dass es wirklich eins ist; es ist auch molekular eins.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch eine Frage zu diesem Themenkomplex. Ich will einfach noch mal ein bisschen nachhaken, damit wir wissen, wovon wir reden.

Sie haben immer gesagt, die Teilpopulation FIGO-Stadium III umfasse nur 24 Patienten. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben gesagt, im zweiten Datenschnitt seien es nur noch 23. Vielleicht könnten Sie dazu nachher auch noch etwas sagen.

Ich würde gerne auf die Anzahl der Ereignisse eingehen, die in dieser kleinen Gruppe zu dem nicht signifikanten Unterschied führt, der auf 3 vs. 1 Todesfällen basiert. Nur, dass einem das klar ist: Es ist ein Todesfall mehr in der anderen Gruppe. Genau davon reden wir im Moment. Der erste Datenschnitt hat noch relativ unreife Daten ergeben. Vielleicht noch ganz kurz: Bei den schweren UEs, bei denen sich der Nachteil zeigt, haben wir auch nur 9 vs. 6 Ereignisse – also, auch da würden es zwei Ereignisse in die eine oder andere Richtung völlig reißen – mit einem extrem breiten Konfidenzintervall von 1,74 bis 19,6.

Deshalb meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, an GSK: Sie haben jetzt den zweiten Datenschnitt nachgereicht und gesagt, der sehr deutliche OS-Vorteil habe sich hier bestätigt. Könnten Sie noch mal dazu ausführen, ob sich die Effektmodifikation im Gesamtüberleben und bei den schweren UEs auch hier zeigt und wie viele Ereignisse hier eigentlich aufgetreten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westermayer von GSK.

Herr Westermayer (GSK): Wir können gerne zum zweiten Datenschnitt ausführen, der nach zusätzlichen zwölf Monaten Beobachtungszeit ausgeführt worden ist.

Insgesamt sehen wir sehr konsistente Ergebnisse zum ersten Datenschnitt, sowohl hinsichtlich der Interaktionen als auch der schweren UEs. Beim Gesamtüberleben sehen wir in diesen weiteren zwölf Monaten zwei zusätzliche Todesfälle in der Placebo-Gruppe. Das heißt, wir sprechen jetzt beim Overall Survival von 3 vs. 3 Todesfällen in dieser Gruppe. Das Hazard Ratio hat sich ebenfalls von 4,8 auf 1,8 verringert.

Durch diese zwei weiteren Einzelfälle bei den schweren UEs, so muss man in dieser kleinen Gruppe sagen, ist das Ergebnis relativ konstant geblieben; es gab keine größeren Veränderungen. Da haben wir ein geringfügig anderes Verhältnis, weil wir jetzt, wie schon erwähnt worden ist, im zweiten Datenschnitt nur noch von 23 Patientinnen in Stage III sprechen. Eine Patientin wurde aufgrund des Daten-Cleanings – die Studie ist ja noch laufend – sozusagen in Stage IV umgruppiert; deswegen sind es aktuell in Stage III 9 vs. 14 Patientinnen, also 23.

Bei den schweren UEs haben wir jetzt sechs gegen sechs – Entschuldigung, ich bin in der falschen Zeile gelandet. Bei den schweren UEs sprechen wir jetzt von 8 vs. 7 solcher UEs in der Gruppe. Der Unterschied ist immer noch signifikant, hervorgerufen durch die frühen Eintrittszeiten einzelner unerwünschter Ereignisse im Dostarlimab-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat schon geholfen. Also, jetzt sind es 8 vs. 7, vorher hatten wir 9 vs. 6. Da ein Ereignis weniger da ist, nehme ich an, dass dies vermutlich einer der

Patienten im ersten Datenschnitt ist – vielleicht sagen Sie dazu auch ganz kurz etwas –, der in einem Arm wahrscheinlich anders klassifiziert wurde. Frau Lüftner hat angesprochen, dass es nicht so ganz einfach wäre. Vielleicht können Sie dazu mal etwas sagen; ansonsten kann ich mir das nicht erklären. Aber es sind immer noch relativ wenig Ereignisse; auch 3 vs. 3 UEs ist ja noch nicht viel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westermayer noch einmal dazu.

Herr Westermayer (GSK): Ja, das ist eine Patientin, die eben von Stage III auf Stage IV korrigiert wurde, die ein schweres UE hatte. Deswegen haben wir jetzt nur noch acht schwere UEs in der Gruppe versus sieben schwere UEs in der Placebogruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, Sie hatten auch noch etwas zu der Frage von Frau Müller beizutragen. Bitte schön.

Frau Nink: Es wurde jetzt schon mehrfach thematisiert, dass dies hier kleine Gruppen sind. Ja, das sind in der Tat sehr kleine Gruppen. Allein die Teilpopulation der Patientinnen mit dem dMMR/MSI-H ist schon eine sehr kleine Gruppe. Das bedeutet natürlich auch für den Interaktionstest, dass er in dieser Konstellation eine sehr geringe Power hat. Das wollte ich nur einfach noch mal zur Einsortierung sagen. Ehrlich gesagt, haben wir auch diskutiert, wie man das hier jetzt eigentlich bewerten soll. Das ist eine schwierige Situation.

Frau Müller, Sie sagten, das seien ja nur neun Ereignisse. – Ja, aber das sind 90 Prozent der Patientinnen in dieser Teilpopulation. Wie viele Ereignisse es waren, wissen wir nicht. Aber 90 Prozent der Patientinnen in dem FIGO-III-Stadium hatten demnach ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in dem damaligen Datenschnitt, und wenn ich es richtig verstanden habe, hat sich das nach wie vor nicht geändert. Das ist dann einfach der kleinen Population geschuldet; aber das sind 90 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das zeigt ein bisschen, wie variabel das ist. Vielen Dank auch an Sie, Frau Nink, dass Sie das noch einmal ausgeführt haben. Es ist schon klar, dass es jetzt bezüglich der schwerwiegenden Ereignisse nicht unreif ist. Wir machen ja Time-to-Event-Analysen. Das ist mir schon klar. Das betraf eigentlich eher die Anzahl der OS-Ereignisse, wobei man dann denkt: Wenn jemandem mal ein Stein auf den Kopf fällt, dann kippt die ganze Sache vielleicht in die andere Richtung; so in der Art.

Ja, natürlich, das ist eine geringe Power, und ja, es stimmt, die Gruppe ist auch insgesamt klein. In der anderen Gruppe sind es ja auch nur 94, aber die Gruppe mit diesem FIGO-Stadium III ist eben noch mal fast nur ein Viertel von der anderen Teilpopulation, was dann noch mal um ein Vielfaches kleiner ist. – Aber gut, vielen Dank.

Das sind eigentlich die Fragen, die ich hatte. Ich hätte nachher noch mal eine Frage an die Fachgesellschaften, aber ich könnte mir vorstellen, dass es hierzu auch noch Fragen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir die zuerst. – Frau Groß, Frau Teupen und dann wieder Frau Müller.

Frau Groß: Folgendes wäre schon noch interessant. Was ist denn, wenn diese Unterschiede zwischen den FIGO-Stadien tatsächlich so schwierig zu bestimmen sind, der Hintergrund, warum man das als Stratifikationsmerkmal bestimmt?

Eine weitere Frage: Wie ich aus dem EPAR entnommen habe, zeigt sich auch in der Gesamtpopulation, das heißt über alle Gruppierungen nach MMR und MSI-H hinweg, ein Unterschied beim Gesamtüberleben zum Nachteil bei der Gruppe mit FIGO-Stadium III. Das ist eine etwas größere Gruppe – sie ist natürlich auch klein –, aber das ändert die Einschätzung wahrscheinlich nicht, weil es dann zumindest eine etwas größere Gruppe ist, bei der der Effekt eben nicht positiv ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie hatten Sie als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, Sie brauchen uns gar nicht mehr. Wenn Sie alle Argumente schon selbst liefern, dann müssen wir nicht mehr teilnehmen.

Ich glaube, der Punkt, dass Stadium III schlechter läuft als Stadium IV, ist genau das, was wir eben gesagt haben: Wir haben hier ein Problem der kleinen Zahl, wo eine kleine Gruppe von Patienten genau solch einen Effekt bewirken kann. Das unterstreicht aber auch unsere Aussage, dass Stadium III keine komplett andere biologische Entität ist, die man formal als prognostisch besser erwarten würde. Wenn ein niedrigeres Stadium eine bessere Prognose hat, dann wäre es therapiesteuernd, sodass wir vielleicht weniger intensiv behandeln müssten. Meines Erachtens läuft also alles in dieselbe Richtung: Wir brauchen 50 Patientinnen mehr, um etwas dazu sagen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Tuffy von GSK hatte sich noch gemeldet.

Herr Dr. Tuffy (GSK): Vielen Dank, das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß dann noch mal: Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Groß: Ja, ich hätte noch eine Frage, die damit zusammenhängt; sie geht an die Kliniker: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass das dMMR/MSI-H-Stadium möglicherweise gar nicht das richtige Kriterium wäre, um hier einen positiven Effekt festzustellen, weil sich der Effekt ja auch bei den negativen zeigt. Wie sehen Sie das?

Die Zulassung ist ja nun so erfolgt. Gibt es Hinweise, dass es andere, bessere prognostische Marker gäbe, an denen man dann die Therapieentscheidung festmachen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole das, was wir heute Vormittag diskutiert haben, dass wir mit dem Parameter PD-L1-Expression, was wir inzwischen eigentlich regelhaft für Immuncheckpoint-Inhibitoren akzeptieren, oder dem früheren Parameter „Tumor mutational Burden“ mindestens drei Parameter haben, die bisher in Studien als prädiktiv getestet worden sind, um Unterschiede herauszuarbeiten. Hier kommt nun auch analog der Vorerfahrung bei dieser spezifischen Entität heraus, dass MSI, also Mikrosatelliten-Instabilität, ein besonders guter prädiktiver Marker ist.

Die Welt kann nicht so sein. In der Biologie kann es nicht sein, dass wir jetzt auf einmal einen Tumor nur in dieser besonderen Entität mit dem Marker haben, andere hingegen nicht. Das heißt konkret: Die Erwartung wäre, dass andere Marker, die Immune Response beeinflussen würden, auch einen gewissen Einfluss haben müssen. Es wäre ansonsten angesichts der Gesamtheit aller Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht plausibel.

Und das war es, was wir vorsichtig ausdrücken wollten, nämlich dass wir in der Gruppe der Patientinnen, die jetzt außerhalb der Zulassung sind, erwarten, dass weitere Analysen biologische Untergruppen identifizieren müssten – nach meiner Vorhersage –, die ebenfalls responsiv wären, und andere, wo es keinen Sinn macht, und die Gruppe nicht so homogen zu sehen ist, wie sie jetzt ist, in Schwarz und Weiß. Das war die Grundlage dahinter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin vollumfänglich einverstanden. Es ist halt immer noch ein großer inhomogener Topf mit Tumor mutational Burden, mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten usw. Und vielleicht werden wir uns in zehn Jahren wiedersehen und dann diese Gruppe nach Gene Arrays aufteilen, die Immunsensitivität darstellen, was weiß ich, so wie wir das jetzt beim Oncotype beim Mammakarzinom machen, um hier eine bessere Separation herzustellen. Aber im Augenblick ist es ein Weg, der zumindest diejenigen Patientinnen identifiziert, die am allermeisten profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Nachfrage?

Frau Groß: Nein, danke. Das ist für mich beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Teupen von der PatV. – Bitte schön.

Frau Teupen: Einige unserer Fragen sind schon beantwortet. Ich habe noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, auch zu den Krankheitsstadien. Das Subgruppenmerkmal war ja präspezifiziert. Können Sie noch mal die Rationale aus der Perspektive sagen, warum Sie das getan haben, oder war das eine EMA-Auflage? Eine kurze Einschätzung dazu würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Tuffy.

Herr Dr. Tuffy (GSK): Die unterschiedlichen Stadien, Stadium III und Stadium IV, haben unterschiedliche Prognosefaktoren. Aus diesem Grund sind sie nicht stratifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe nur „Prognose“ gehört, unterschiedliche Prognosen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. Deshalb habe ich extra noch mal gefragt.

Frau Teupen: Ich lasse es so stehen, ja. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eben haben wir gehört: schmaler Grat, weiß man nicht so richtig. – Okay, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ganz schön, was hier gesagt wird. Das sind unterschiedliche Prognosegruppen, und die sind alle beide sehr schlecht. Eine ist nur ein bisschen besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Alles klar, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch mal einfach eine Interessensfrage an die Fachgesellschaften. Wir sehen hier in der Untergruppe mit gutem immunogenem Ansprechen diesen sehr großen OS-Vorteil. Welchen Stellenwert hat Dostarlimab jetzt in dieser Bewertung add-on zu Carboplatin und Paclitaxel in der First Line, die wir jetzt angucken, und welchen Stellenwert als Monotherapie in der Second Line? Also, die Frage ist: Add-on oder sequenziell? Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht der Gynäkologische Onkologe. Ganz klar, die Formulierung, die wir in der Gruppe aus den drei Fachgesellschaften als Letztes in unsere Zusammenfassung geschrieben haben, das ist der neue Standard. Damit haben wir genau wie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom das Problem, dass wir nicht mehr wissen, ob es in der Zweitlinientherapie noch effektiv ist. Aber das Bessere ist der Feind des Guten. Und wenn Sie sich die Plateaus angucken, dann ist es so phänomenal: Was wir hier bei dieser Entität sehen, das ist der Standard; da können wir nicht auf das Rezidiv warten. Zumindest ist das der Konsens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Ergänzungen? – Frau Lüftner, Herr Grabowski?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir müssen ja sehen, dass in der RUBY-Studie, wenn ich mich richtig erinnere, die Dauer der Dostarlimab-Therapie insgesamt knapp drei Jahre beträgt. Das heißt, wir haben diese Patientinnen während einer für diese schwer symptomatische Erkrankung unglaublich langen Zeit auf einer niedrigeren Symptom- und Tumorlast. Deswegen müssen wir das in der Primärtherapie einsetzen, weil wir hier die Chance haben, die Patientin

über eine sehr lange Zeit in sehr gutem Zustand zu halten. Und was wir dann in der Zweit- und Drittlinie machen, das müssen wir tatsächlich im Laufe der nächsten Jahre neu definieren. Aber es ist wirklich unverzichtbar, dass man jetzt hiermit diese Patientinnen wirklich lange Zeit fit halten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski, Ergänzungen?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Dem kann ich mich nur anschließen. Das ist ein absolut neuer Standard bei den dMMR-Patientinnen in den entsprechenden Stadien. Hinsichtlich der Zweitlinien-Therapie haben wir vielleicht dank dieser Substanzkombination mehrere Jahre Zeit, bis eventuell neue Möglichkeiten kommen. Ich denke, durch diese Verbesserung der Prognose, die Verbesserung des Gesamtüberlebens, haben wir vielleicht sogar bei einigen gar keinen Anlass mehr, überhaupt über Second Line zu sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, weitere Interessensfragen?

Frau Dr. Müller: Nein, vielen Dank. Das hatte ich auch so erwartet, aber ich danke dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es ist spannend. Wir haben jetzt – ich fasse es für die Juristen zusammen – den goldenen Schuss am Anfang, und was danach kommt, da muss man jetzt hoffen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch mal auf den Punkt bringen: Wie oft haben wir ein Hazard Ratio von 0,3 beim Overall Survival?!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist fantastisch, da braucht man kaum noch mit Ihnen zu diskutieren. Man könnte nach fünf Minuten aufhören, wenn wir das öfter hätten. Das ist so phänomenal, auch mit diesem inzwischen den Klinikern gut bekannten Nebenwirkungsspektrum und dem Wissen, wie man bei diesen Präparaten die Patienten initial bezüglich Autoimmunphänomenen überwachen muss. Wir haben jetzt eine eigene Leitlinie für Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das ist in die Routine eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Okay; danke schön. Dann sehe ich jetzt keine Fragen mehr. Über die nachgereichten Daten vom Datenschnitt hatten wir eben schon gesprochen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit – ich nehme an, Sie machen das wieder, Frau Gleißner –, noch einmal kurz zusammenzufassen, was Sie als Wesentliches von der letzten knappen Dreiviertelstunde mitnehmen, und dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Gleißner (GSK): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Diskussion. Ich möchte tatsächlich noch einmal hervorheben, dass wir wirklich stolz sind, diese Daten heute mit Ihnen diskutieren zu können. In der heutigen Diskussion haben wir besprochen, dass eine Unterscheidung nach einzelnen Stadien aufgrund der sehr kleinen Populationsgröße nicht angezeigt ist und dass wir hier keine Rückschlüsse ziehen können. Dennoch sehen wir in der Gesamtpopulation der dMMR wirklich beeindruckende Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf die Mortalität.

Wir haben auch gehört, dass dieses Präparat in Kombination mit der Chemotherapie jetzt den neuen Therapiestandard definiert. Das ist auch das, was uns in unseren Gesprächen gespiegelt wird. Es ist sehr gut verträglich, und das Nebenwirkungsprofil ist durch die Monotherapie bereits gut bekannt.

Zusammenfassend möchte ich eigentlich nur noch sagen, dass Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel tatsächlich derzeit die wichtigste Therapieoption für die Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation darstellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, danke an Frau Professor Lüftner, an Herrn Professor Wörmann und an Herrn Grabowski, als Kliniker zur Verfügung gestanden zu haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was wir eben an Unterschieden zwischen den Stadien III und IV sehen, natürlich zu diskutieren haben und vor diesem Hintergrund dann auch das, was hier vorgetragen wurde, in unsere Diskussionen einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Schönen produktiven Resttag! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-226 Dostarlimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dostarlimab

[in Kombination mit Platin-basierter Therapie zur Behandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dostarlimab L01FF07 Jemperli	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Dostarlimab ist in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-226 (Dostarlimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen.....	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
GCSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
LoE	Level of Evidence
MGA	Megestrolacetat
MPA	Medroxyprogesteron /Medroxyprogersteronacetat
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PFS	Progression Free Survival
pMMR	proficient Mismatch Repair
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 898 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [1,2,3].

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Zielsetzung/Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d.h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültigkeitsdauer: 5 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed: 22.03.2022
- Cochrane: 22.03.2022

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen:

- Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert*innen ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

Empfehlungen

6.5 Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[571] , [572] , [573]	
	Starker Konsens	

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[571]	
	Starker Konsens	

Barlin et al. [573], analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (n = 157) Endometriumkarzinom. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 % Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate p = 0,04).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung p = 0,004). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; p = 0,007). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [573].

Hier ist natürlich das Risiko für starke Verzerrungen der retrospektiven Fallserien hoch: Es wurden diejenigen Patientinnen tumorfrei operiert, die fit waren und bei denen Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Geling eine solche OP, erfolgte eine Nachbestrahlung. Geling sie nicht oder war sie von vornherein aussichtslos, wurde eine Chemotherapie gemacht.

Eine spätere Fallserie mit 58 Patientinnen mit Endometriumkarzinom Stadium IV enthielt 9 Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, 32, die operiert wurden, aber einen Tumorrest > 1 cm hatten, und 6, bei denen keine Zytoreduktion versucht wurde.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9–24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1–42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst versucht wurde. Von den 9 tumorfrei Operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion

entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [523]. Hier ist nun offenkundig, dass die Patientinnen tumorfrei operiert wurden, bei denen dies einfach möglich war.

Die gleiche Gruppe publizierte eine ähnliche retrospektive Fallserie zu uterinen Karzinosarkomen des Stadiums III (n = 14) und IVB (n = 30). Makroskopische Tumorfreiheit konnte in 57 % erreicht werden. Diese Patientinnen hatten ein Gesamtüberleben von 52,3 Monaten, während diejenigen mit makroskopischem Tumorrest nur 8,6 Monate im median lebten.

Patientinnen, die in der Lage waren, eine adjuvante Therapie zu erhalten (Chemotherapie ± Bestrahlung), hatten ein Gesamtüberleben von 30 Monaten versus 4,7 Monaten (ohne adjuvante Therapie). Auch hier sind starke Verzerrungen offenkundig.

Eine Autorengruppe aus den Niederlanden, Belgien und Kanada analysierte retrospektiv die Daten von 102 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen, die primär soweit fortgeschritten waren, dass sie inoperabel waren. Sie erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Ansprechen eine sekundäre zytoreduktive Operation. 44 Patientinnen (43 %) hatten ein endometrioides Karzinom, 44 (43 %) ein seröses und der Rest andere Typ-II-Endometriumkarzinome. Von den Patientinnen mit endometrioiden Endometriumkarzinomen hatten drei eine komplette und 28 (63,6 %) eine partielle radiologische Remission. Die Frauen mit serösen Endometriumkarzinomen hatten 1 komplette und 35 (79,5 %) partielle Remissionen. Ein komplettes Intervalldebulking wurde in 62 % der Frauen mit endometrioidem EC und in 56 % der Frauen mit serösen EC erreicht. In weiteren 31 % bzw. 28 % der sekundär operierten Fälle konnte ein Tumorrest < 1 cm (optimal debulking) erzielt werden. Bei den komplett und optimal operierten Patientinnen traten in 56 % bzw. 67 % Rezidive auf. Das progressionsfreie Überleben betrug 18 Monate (endometrioides Endometriumkarzinome) bzw. 13 Monate (seröse EC). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Monate nach komplettem und optimalem Debulking, 16 Monate bei inkomplettem Debulking und 13 Monate bei den Patientinnen, die nicht sekundär operiert wurden. Zwischen endometrioiden und serösen Endometriumkarzinomen fanden sich bezüglich der Überlebensdaten keine Unterschiede [571].

Referenzen:

571. de Lange, NM, Ezendam, NPM, Kwon, JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*, 2019. 26 (2): p. e226-e232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043831/>
572. Tanner, E. J., Leitao, M. M., Jr., Garg, K., et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2011. 123: p. 548-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945551>
573. Barlin, J. N., Puri, I., Bristow, R. E.. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2010. 118: p. 14-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434198>

9.3 Operative Therapie des Rezidivs

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Konsens	

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom im Einzelfall erwogen werden.	
	Starker Konsens	

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2022
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens (100%)	

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[681] , [682] , [683] , [37] , [684]	
	Starker Konsens (100%)	
9.15	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2022
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	[681] , [683] , [37] , [685]	
	Starker Konsens (100%)	

Referenzen:

37. Emons, G. Mustea, A. Tempfer, C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel), 2020. 12(9); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>

681. Ethier, JL, Desautels, DN, Amir, E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis.. *Gynecol Oncol*, 2017. 147 (1): p. 158-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>

682. Jerzak, KJ, Duska, L, MacKay, HJ. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks.. *Gynecol Oncol*, 2019. 153 (1): p. 175-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>

683. Thigpen, J. T., Brady, M. F., Alvarez, R. D., et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1999. 17: p. 1736-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>

684. Kokka, F., Brockbank, E., Oram, D., et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. Cd007926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>

685. Covens, A. L., Filiaci, V., Gersell, D., et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. 120: p. 185-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[213], [688]	
	Starker Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[688], [632]	
	Starker Konsens (100%)	

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormonersatztherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [689]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen.

In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene Chemotherapiedoubletten bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapiekombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [632]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Referenzen

213. Endometriumcarcinom. 2011. <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>
 632. Miller, D. S., Filiaci, V. L., Mannel, R. S., et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*, 2020. 38 (33): p. 3841-3850. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>
 688. Vale, C. L., Tierney, J., Bull, S. J., et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>
 689. Vale, C. L. Tierney, J. Bull, S. J. Symonds, P. R. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem serösen Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[291]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence 2	[691], [692]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[693], [694], [695], [361]	
	Starker Konsens	

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein ‚actionable target‘ für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate) [291]. Probandinnen mit FIGO- Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatellitensinstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [693]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatellitensinstabilität [361].

In der KEYNOTE-158-Studie mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [694]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad-4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 71 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500 mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i. v. q42 behandelt.

In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren Follow-up von 11,2 Monaten eine Ansprechrate von 42 % sowie eine Komplettremission von 13 % gefunden [695]. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen. Eine weitere Phase 2 Studie untersuchte den PD-L1 gerichteten Antikörper Avelumab beim EC-Rezidiv und fand praktisch keine klinische Wirkung bei den Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität. Unter den 15 Fällen mit dMMR/MSI-H wurden 3 Partialremissionen und eine Komplettremission beobachtet [696].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase- Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [691]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d. h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

Die akzeptable Abbruchrate von 17,7 % konnte nur durch eine hohe Rate an Dosisreduktionen erreicht werden.

Diese Ergebnisse konnten in der randomisierten Phase III-Studie KEYNOTE-775 bestätigt werden. Hier wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) untersucht. Als duale primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert.

Für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib konnte sowohl in der pMMR-Population (N=697) als auch in der Gesamtpopulation (pMMR- und dMMR- Population, N=827) eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden [pMMR-Population: 17,4 vs. 12,0 Monate (HR=0,68; P<0,001); Gesamtpopulation: 18,3 vs. 11,4 Monate (HR=0,62; P<0,001)].

Auch beim medianen PFS zeigte sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie sowohl in der pMMR- [6,6 vs. 3,8 Monate (HR=0,60; P<0,001)] als auch in der Gesamtpopulation [7,2 vs. 3,8 Monate (HR = 0,56; P<0,001)]. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie entsprach dem bekannten Profil aus den Vorläuferstudien [692].

Die Immuntherapie hat somit das Behandlungsspektrum der Rezidiv-Therapie des EC erweitert, für das es bis vor kurzem noch keinen Standard für eine Zweitlinien- Behandlung gab. Phase III-Daten liegen zur Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Lenvatinib vor (KEYNOTE-775). Weitere Phase-III-Daten zu Pembrolizumab, Lenvatinib, Dostarlimab und Atezolizumab (LEAP-001, NRG-GY018, RUBY, AtTEND) werden erwartet [692].

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab und Avelumab bei Frauen mit EC- Rezidiv handelt es sich um einen Off-label-Use. Dies muss bei Aufklärung und Therapiedurchführung (Einzelfallprüfung durch den Medizinischen Dienst) berücksichtigt werden. Für Pembrolizumab, Dostarlimab (jeweils als Monotherapie) und die Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib liegt eine Zulassung durch die EMA vor.

Referenzen

291. Fader, AN, Roque, DM, Siegel, E, Buza, N, Hui, P, Abdelghany, O, et.al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. 2020. 26 (15)(15): p. 3928-3935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
361. Green, A. K. Feinberg, J. Makker, V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020. 40: p. 1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
691. Makker, V, Taylor, MH, Aghajanian, C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer.. J Clin Oncol, 2020. 38 (26): p. 2981-2992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
692. Makker, V, Colombo, N, Casado Herráez, A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer.. N Engl J Med, 2022. 386 (5): p. 437-448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
693. Le, DT, Durham, JN, Smith, KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.. Science, 2017. 357 (6349): p. 409-413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
694. Marabelle, A, Le, DT, Ascierto, PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.. J Clin Oncol, 2020. 38 (1): p. 1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
695. Oaknin, A, Tinker, AV, Gilbert, L, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial.. JAMA Oncol, 2020. 6 (11): p. 1766-1772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143/>
696. Konstantinopoulos, PA, Luo, W, Liu, JF, Gulhan, DC, Krasner, C, Ishizuka, JJ, et.al. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. 2019. 37 (30)(30): p. 2786-2794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461377/>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, Monat 2023)
am 17.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms/therapy[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR

#	Suchfrage
	published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 17.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 18.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)

- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Evidenztabellen, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabellen_2.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-226

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Erstellung	30. September 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), für die eine systemische Therapie in Frage kommt
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Bisheriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms ist die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Hier gibt es in der Erstlinientherapie keinen eigenen Standard für Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Aktuell ändert sich der Standard durch die Daten zur ergänzenden Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel, insbesondere bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H.
<u>Stand des Wissens</u> Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr. Die aktuelle S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom“ vom September 2022 enthält diese Empfehlungen [2]:

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[213] , [688]	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[688] , [632]	
	Starker Konsens (100%)	

Die zugrunde liegende Evidenz für diese Empfehlungen kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Behandlungsstandard ist die Gabe von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) (TC) 6x alle 3 Wochen. Dieser Standard ist belegt durch die Phase 3 Studie Nr. 209 der U.S. amerikanischen „Gynecologic Oncology Group“ (GOG), die die non-inferiority dieses Schemas gegenüber dem bis dato geltenden Standard Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel/GCSF (TAP) belegte. Die Toxizität von TC war deutlich geringer als die von TAP. Von den 1.381 rekrutierten Patientinnen hatten 362 ein Rezidiv, die anderen ein primär fortgeschrittenes Endometriumkarzinom Stadium III oder IV. Die GOG postuliert TC als neuen Standard für primär fortgeschrittene und rezidierte Endometriumkarzinome [3].

Die „Japanese Gynecologic Oncology Group“ verglich in einer Phase-III Studie (n = 788) die Schemata Doxorubicin (60 mg/m²) plus Cisplatin (50 mg/m²) oder Docetaxel (70 mg /m²) plus Cisplatin (60 mg/m²) oder Paclitaxel (180 mg/m²) plus Carboplatin (AUC 6) 6x alle 3 Wochen als adjuvante postoperative Therapie in der Primärbehandlung. Ca. 75% der Patientinnen hatten ein Stadium III oder IV (ohne Metastasen außerhalb der Bauchhöhle). Die Autoren fanden keine Unterschiede im progressionsfreien und Gesamtüberleben zwischen den 3 Behandlungsgruppen. Die Toxizitäten waren in allen 3 Gruppen tolerabel, aber unterschiedlich: Bei Doxorubicin plus Cisplatin stand die hämatologische und gastrointestinale Toxizität im Vordergrund, bei Paclitaxel/Carboplatin war die Neurotoxizität dosislimitierend, beim Docetaxel/Cisplatin die gastrointestinale Toxizität [4].

Nachdem die GOG-Studie 209 im Jahr 2012 als Abstract publiziert worden war, hat sich die Kombination Carboplatin/Paclitaxel, ohne dass eine beurteilbare Vollpublikation vorlag, weltweit als Standard durchgesetzt. In Deutschland wurde die hier bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms übliche Dosierung von Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175 mg/m² bevorzugt. Die aktuelle S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2022“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.

Der biologische Marker dMMR/MSI-H hatte bisher keinen Einfluss auf die Erstlinientherapie. Das ändert sich aktuell. In der RUBY-Studie führte die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,28; p<0,001) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; p=0,0021). Auch bei Patienten mit intakter Mismatchreparatur waren progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit verlängert, der Unterschied war aber zum Zeitpunkt der Publikation nicht signifikant [5].

Diese Daten werden unterstützt durch die Ergebnisse der Studie NRG-GY018. Hier führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H zu einer ähnlich signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,30; p<0,001), aber zum Zeitpunkt der Publikation nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Auch bei Patientinnen mit intakter Mismatchreparatur war das progressionsfreie Überleben verlängert (HR 0,54; p<0,001) [6].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die von der DKG zertifizierten gynäkologischen Krebszentren sind gehalten, sich an die Empfehlungen der S3-Leitlinie zu halten. Angesichts der umfangreichen Erfahrungen, die seit 25 Jahren mit der Kombination Carboplatin (in Deutschland AUC 5) /Paclitaxel bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestehen, werden in den meisten zertifizierten gynäkologischen Krebszentren sowie auch in den nicht zertifizierten Kliniken und Praxen Carboplatin mit AUC 5 und Paclitaxel mit 175 mg/m² beim Endometriumkarzinom eingesetzt.

Insbesondere bei Patientinnen mit bestehender Polyneuropathie oder großem Risiko für deren Auftreten sollten Cisplatin-haltige Kombinationen vermieden werden [4].

Eine Differenzierung der Therapie auf der Basis des biologischen Markers dMMR/MSI-H ist kurzfristig zu erwarten.

Referenzliste:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2022, AWMF-Registernummer 032/034-OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38: 3841-3850, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01076
4. Nomura H, Aoki D, Michimae H, et al.: Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 5: 833-840, 2019. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0001
5. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334)

6. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312)