

Dostarlimab (Endometriumkarzinom)

Addendum zum Projekt A23-143
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-59

Version: 1.0

Stand: 29.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1799

DOI: 10.60584/A24-59

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Addendum zum Projekt A23-143

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.05.2024

Interne Projektnummer

A24-59

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-59>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Addendum zum Projekt A23-143 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-59>.

Schlagwörter

Dostarlimab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03981796

Keywords

Dostarlimab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03981796

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Prateek Mishra

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.2.1 Verzerrungspotenzial	6
2.2.2 Ergebnisse.....	8
2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	16
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	20
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.4 Zusammenfassung.....	30
3 Literatur	32
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	33
A.1 Mortalität.....	33
A.2 Morbidität.....	33
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	42
A.4 Nebenwirkungen	46
A.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen.....	49
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	54
Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	61
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	64
Anhang E Forest Plots zu eigenen Berechnungen.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	3
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	5
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	8
Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	17
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	21
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel	27
Tabelle 8: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	54
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	57
Tabelle 11: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	58
Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	59
Tabelle 13: Kategorien immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	61
Tabelle 14: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	62
Tabelle 15: Kategorien immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	63
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 22.09.2023).....	33
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	33
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	34
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	34
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	35
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	36
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	37
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	38
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	38
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	39
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	39
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	40
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	40

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderungen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	41
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	41
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	42
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	42
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	43
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	43
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	44
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	44
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	45
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)	45
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023).....	46
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 22.09.2023)	46
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 22.09.2023)	47
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 22.09.2023).....	47
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Datenschnitt: 22.09.2023).....	48
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 22.09.2023)	48
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs; Datenschnitt: 22.09.2023)	49

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	49
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	50
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	50
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	51
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	51
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	52
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)	52
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)	53
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023).....	53
Abbildung 43: Subgruppenanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend.....	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-EN24	Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-143 (Dostarlimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zu einem neuen Datenschnitt der Studie RUBY vom 22.09.2023 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A23-143 [1] von Dostarlimab bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die für eine systemische Therapie infrage kommen, wurde die Studie RUBY eingeschlossen. Die Studie RUBY ist eine noch laufende 2-teilige randomisierte, doppelblinde Studie, wobei Teil 1 und Teil 2 der Studie unabhängig voneinander durchgeführt werden. In Teil 1 wird Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Placebo + Carboplatin + Paclitaxel) verglichen. Dieser Teil der Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Nutzenbewertung A23-143 basierte auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie RUBY vom 28.09.2022. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Studie RUBY Auswertungen zu einem präspezifizierten 2. Datenschnitt (22.09.2023) vorgelegt [4-6], die im Folgenden bewertet werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie RUBY findet sich in der Nutzenbewertung A23-143 [1]. Im Folgenden werden lediglich solche Charakteristika beschrieben, für die sich aufgrund des 2. Datenschnitts Änderungen ergeben haben.

2. Datenschnitt vom 22.09.2023

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zu einem 2. Datenschnitt vom 22.09.2023 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die 2. geplante Interimsanalyse, die nach 221 Todesfällen in der Gesamtpopulation der Studie geplant war und nach 253 Ereignissen durchgeführt wurde.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 1 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Behandlungsdauer [Monate]		
für Dostarlimab / Placebo		
Median [Q1; Q3]	17,6 [5,7; 35,4] ^a	7,3 [4,8; 11,5] ^a
Mittelwert (SD)	20,5 (14,8) ^a	11,6 (11,1) ^a
für Carboplatin		
Median [Q1; Q3]	4,1 [4,1; 4,4] ^a	4,1 [4,1; 4,4] ^a
Mittelwert (SD)	4,0 (0,9) ^a	4,1 (0,9) ^a
für Paclitaxel		
Median [Q1; Q3]	4,1 [4,1; 4,4] ^a	4,1 [4,1; 4,3] ^a
Mittelwert (SD)	3,9 (1,0) ^a	3,9 (1,0) ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	34,0 [30,4; 38,0]	24,1 [11,8; 34,2]
Mittelwert (SD)	29,5 (13,4)	23,8 (12,8)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)		
Median [Q1; Q3]	34,0 [30,4; 38,0]	24,1 [11,8; 34,2]
Mittelwert (SD)	29,5 (13,4)	23,8 (12,8)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	34,0 [30,4; 38,0]	24,1 [11,8; 34,2]
Mittelwert (SD)	29,5 (13,4)	23,8 (12,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)		
Median [Q1; Q3]	34,0 [30,4; 38,0]	24,1 [11,8; 34,2]
Mittelwert (SD)	29,5 (13,4)	23,8 (12,8)
Nebenwirkungen		
UEs, schwere UEs ^c , spezifische UEs		
Median [Q1; Q3]	18,2 [k. A.; k. A.]	6,0 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Q1; Q3]	19,8 [k. A.; k. A.]	8,5 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung (Umrechnung Wochen in Monate)		
b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis/ Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patientinnen berechnet.		
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3		

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel
Dauer Studienphase	N = 53	N = 65
Endpunktkategorie		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen; Q1: 1.–Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life–Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer hat sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt nicht verändert. Im Interventionsarm ist die Behandlungsdauer mit 17,6 Monaten ca. 2,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (7,3 Monate). Die Behandlungsdauer für Carboplatin bzw. Paclitaxel, welche für maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen gegeben werden sollten, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Median bei etwa 34 Monaten im Interventionsarm und bei 24 Monaten im Vergleichsarm.

Für die Endpunkte der Kategorien Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt ist (zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und 30 bzw. 42 Tage für alle anderen unerwünschten Ereignisse [UEs] der Kategorie Nebenwirkung, siehe auch A23-143 [1]), sind die Beobachtungszeiten im Vergleich zu den Endpunkten, die bis zum Tod beobachtet wurden insbesondere im Vergleichsarm deutlich verkürzt.

In der Nutzenbewertung A23-143 lagen für den 1. Datenschnitt keine Daten zur Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vor. Bei den für den 2. Datenschnitt vorgelegten Daten ist auffällig, dass die medianen Beobachtungszeiten für diese Endpunkte kürzer sind als die jeweils geplante Dauer der Nachbeobachtung. Insbesondere im Kontrollarm ist die mediane Beobachtungszeit für UEs um 1 Monat kürzer als die mediane Behandlungsdauer. Insgesamt sind diese Angaben unplausibel. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Folgetherapien

Tabelle 2 zeigt welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Gesamt	15 (28)	39 (60)
Immuntherapie	8 (53 ^b)	27 (69 ^b)
Pembrolizumab	4 (27 ^b)	21 (54 ^b)
Pembrolizumab / Lenvatinib	3 (20 ^b)	2 (5 ^b)
Dostarlimab	0	3 (8 ^b)
MK7694A	0	1 (3 ^b)
Pembrolizumab / Tamoxifen	1 (7 ^b)	0
Retifanlimab / Epacadostat	1 (7 ^b)	0
Chemotherapie	7 (47 ^b)	11 (28 ^b)
Doxorubicin	3 (20 ^b)	3 (8 ^b)
Paclitaxel / Carboplatin	3 (20 ^b)	2 (5 ^b)
Carboplatin	2 (13 ^b)	0
Cisplatin	0	2 (5 ^b)
Doxorubicin, PEG-liposomal	1 (7 ^b)	1 (3 ^b)
Carboplatin / Vinorelbin	0	1 (3 ^b)
Epirubicin	1 (7 ^b)	0
Gemcitabin	0	1 (3 ^b)
Paclitaxel	1 (7 ^b)	0
Topotecan	0	1 (3 ^b)
Hormontherapie	4 (27 ^b)	10 (26 ^b)
Letrozol	1 (7 ^b)	6 (15 ^b)
Megestrol acetat	1 (7 ^b)	2 (5 ^b)
Megestrol acetat / Tamoxifen	1 (7 ^b)	1 (3 ^b)
Abemaciclib / Letrozol	1 (7 ^b)	0
Everolimus	1 (7 ^b)	0
Everolimus / Letrozol	1 (7 ^b)	0
Medroxyprogesteron acetat	0	1 (3 ^b)
Tamoxifen	1 (7 ^b)	0
Strahlentherapie	2 (13 ^b)	8 (21 ^b)
Strahlenbehandlung	1 (7 ^b)	8 (21 ^b)
palliative Strahlentherapie	1 (7 ^b)	0
stereotaktische Radiochirurgie	1 (7 ^b)	0
Andere	1 (7 ^b)	0
Pemigatinib	1 (7 ^b)	0

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
a. Patientinnen können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden. b. eigene Berechnung; bezogen auf den Anteil der Patientinnen mit antineoplastischer Folgetherapie n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PEG: Polyethylenglycol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Einschränkungen zur Art der Folgetherapien wurden in den Studienunterlagen nicht beschrieben. Im Interventionsarm erhielten 28 % der Patientinnen und im Vergleichsarm 60 % der Patientinnen eine Folgetherapie. Die Anteile der dabei eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen unterscheiden sich dabei, wie auch schon im 1. Datenschnitt, zwischen den Behandlungsarmen. Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten 53 % bzw. 69 % der Patientinnen eine Immuntherapie, dabei wurden Pembrolizumab (27 % vs. 54 %) und die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib (20 % vs. 5 %) am häufigsten eingesetzt. Im Interventionsarm erhielten mit 47 % mehr Patientinnen eine Chemotherapie als Folgetherapie als im Vergleichsarm (28 %). Dabei wurden Doxorubicin (20 % vs. 8 %) und die Kombination Paclitaxel + Carboplatin (20 % vs. 5 %) verabreicht. In beiden Studienarmen wurde nach Abbruch der Studienmedikation in vergleichbaren Anteilen eine Hormontherapie (27 % vs. 26 %) eingesetzt. Eine Strahlentherapie erhielten 13 % bzw. 21 % der Patientinnen.

Die eingesetzten Folgetherapien sind insgesamt vergleichbar zum 1. Datenschnitt und die eingesetzten Wirkstoffe bilden weitgehend die Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des Endometriumkarzinoms ab [7-9].

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RUBY als niedrig eingestuft (siehe A23-143 [1]).

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,c}	Infusionsbedingte Reaktionen	Harnwegsinfektionen (PT, UEs)
RUBY	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^e	H ^e	N ^f	H ^e	H ^e	- ^g	H ^e

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3 .
b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
c. 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.
d. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und zusätzlich unplausible Angaben zu den Beobachtungsdauern
f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
g. keine geeigneten Daten vorhanden (zur Begründung siehe A23-143 [1])

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für den vorliegenden 2. Datenschnitt ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wie bereits beim 1. Datenschnitt für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs hoch. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D VAS) ist aufgrund der stark sinkenden und zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Rückläufe der Fragebogen als hoch zu bewerten. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. (siehe auch A23-143 [1]). Zusätzlich liegen unplausible Angaben zu den Beobachtungsdauern vor (siehe Abschnitt 2.1) Insgesamt ergibt sich keine Änderung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials aufgrund der vom pU nachgereichten Daten.

2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der nachgereichten Daten zum Vergleich von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, unter Berücksichtigung des 2. Datenschnitts der Studie RUBY zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B des vorliegenden Addendums dargestellt. Die Ergebnisse zu den aufgetretenen immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs, zusammengefasst in vom pU definierten Kategorien, sind in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt. Die vom pU zusätzlich vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) über den gesamten Beobachtungszeitraum sind in Anhang D des vorliegenden Addendums dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
RUBY					
Mortalität					
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
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^b)					
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

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
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 ^b)					
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
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 ^c				
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
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
Geschmacks- veränderung	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 ^d)	53	n. e. 15 (28,3)	65	16,3 [4,2; n. b.] 29 (44,6)	0,54 [0,28; 1,02]; 0,055

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
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
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
EORTC QLQ-EN24 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
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 ^f	
negatives Körperbild ^g	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^h					
UEs (ergänzend dargestellt)	52	0,1 [0,0; 0,1] 52 (100)	65	0,1 [0,0; 0,1] 65 (100)	–
SUEs	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 UEs ⁱ	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
Abbruch wegen UEs ^j	52	n. e. 10 (19,2)	65	n. e. 11 (16,9)	0,86 [0,34; 2,17]; 0,751
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^k	52	2,8 [0,7; 4,6] 39 (75,0)	65	25,8 [2,1; n. b.] 26 (40,0)	–

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte SUEs ^k	52	n. e. 3 (5,8)	65	n. e. 2 (3,1)	1,53 [0,24; 9,81]; 0,652
immunvermittelte schwere UEs ^{i, k}	52	n. e. [31,8; n. b.] 12 (23,1)	65	n. e. 0	k. A. ^l
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^m				
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

a. 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)

b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

c. 81 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.

d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

f. 82 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.

g. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

h. 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.

i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

j. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

k. 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.

l. Der pU macht keine Angaben zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 23 % (n = 12) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 32) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen.

m. zur Begründung siehe A23-143 [1]

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor (siehe Abschnitt 2.2.3). Für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

Morbidität

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

Die Endpunkte der Symptomatik wurden anhand der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Kribbel- und Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

Für den Endpunkt Kribbel- und Taubheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor (siehe Abschnitt 2.2.3). Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, muskulärer Schmerz, Haarausfall, Geschmacksveränderungen (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö des EORTC QLQ-C30, sowie für die Skalen Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, muskulärer Schmerz, Haarausfall und Geschmacksveränderungen des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Sexuelle / vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexuelle / vaginale Probleme des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 19 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Rollenfunktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie für die Skalen sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Sexueller Genuss (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor (siehe Abschnitt 2.2.3). Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich in der zusammengefassten Subgruppe der Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden

Erkrankung zu Studienbeginn kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs macht der pU, wie auch für die Nutzenbewertung A23-143, keine Angaben zu Hazard Ratio (inklusive 95 % Konfidenzintervall) und p-Wert. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 23 % (n = 12) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 32) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Nutzenbewertung A23-143 [1]). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Harnwegsinfektionen (UEs)

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsstatus zu Baseline (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für die primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A.5 des vorliegenden Addendums dargestellt.

Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
RUBY						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	9 ^c	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]	0,445
primär FIGO- Stadium IV	17 ^c	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]	0,201
rezidivierend	27	n. e. 3 (11,1)	32	24,0 [13,0; 42,2] 21 (65,6)	0,12 [0,04; 0,42]	< 0,001
					Interaktion ^d :	0,032
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^e)						
Kribbel- / Taubheitsgefühl						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	9 ^c	1,4 [0,7; 2,1] 9 (100)	14	1,2 [0,8; 2,1] 12 (85,7)	1,03 [0,43; 2,45]	0,950
primär FIGO- Stadium IV	17 ^c	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]	0,005
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]	0,317
					Interaktion ^d :	0,016
schwere UEs^f						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	9 ^c	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]	0,003
primär FIGO- Stadium IV	16 ^c	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]	0,605
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]	0,763
					Interaktion ^d :	0,031

Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
primär FIGO- Stadium III	9 ^c	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]	0,003
primär FIGO- Stadium IV und rezidivierend ^g	43 ^{c, h}	k. A. 31 (72,1) ^h	51 ^g	k. A. 36 (70,6) ^h	0,87 [0,53; 1,44] ⁱ	0,593 ⁱ
					Interaktion ^j :	0,007

a. 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)

b. 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)

c. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU angegeben, dass nach einer Korrektur der Zuordnung der FIGO-Stadien im 2. Datenschnitt eine Patientin aus der Subgruppe primär FIGO-Stadium III in die Subgruppe primär FIGO-Stadium IV umgruppiert wurde. Weitere Angaben legt er dazu nicht vor.

d. p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

g. Zusammenfassung der Subgruppen primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend

h. eigene Berechnung

i. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend (Modell mit festem Effekt)

j. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor. Zunächst wurde geprüft, ob Subgruppen sinnvoll

zusammengefasst werden können. Dies ist anders als für den Datenschnitt der Dossierbewertung in der vorliegenden Datenkonstellation für diesen Endpunkt nicht sinnvoll möglich, weil sich hieraus keine hinreichend homogene Datenlage ergibt.

Bei Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn jeweils kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

Für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-EN24)

Kribbel- und Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

Für den Endpunkt Kribbel- und Taubheitsgefühl liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor. Zunächst wurde geprüft, ob Subgruppen sinnvoll zusammengefasst werden können. Dies ist in der vorliegenden Datenkonstellation für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

Bei Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIG- Stadium IV zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Nebenwirkungen

schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor. Zunächst wurde geprüft, ob Subgruppen sinnvoll zusammengefasst werden können. Eigene Berechnungen zeigen, dass bei einer zusammenfassenden Betrachtung der Subgruppen primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend jeweils eine homogene Datenlage für den Endpunkt schwere UEs vorliegt (siehe Anhang E). Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt schwere UEs beruht im Weiteren auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Bei Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

Für den Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Harnwegsinfektionen (UEs)

Für die spezifische Nebenwirkung Harnwegsinfektionen (PT, UEs) liegen Angaben im Studienbericht zum Schweregrad nach CTCAE vor, aus denen hervorgeht, dass die Mehrheit der Ereignisse nicht schwerwiegend oder nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) war. Daher wird das spezifische UE der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	n. e. vs. n. e. HR: 1,85 [0,37; 9,18]; p = 0,445	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
primär FIGO-Stadium IV	n. e. vs. 18,2 HR: 0,53 [0,19; 1,43]; p = 0,201	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
rezidivierend	n. e. vs. 24,0 HR: 0,12 [0,04; 0,42]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	2,3 vs. 1,4 HR: 0,84 [0,55; 1,28]; p = 0,410	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	5,8 vs. 4,5 HR: 0,87 [0,54; 1,38]; p = 0,539	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	11,5 vs. 3,3 HR: 0,64 [0,40; 1,03]; p = 0,058	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	4,4 vs. 3,7 HR: 0,90 [0,56; 1,45]; p = 0,661	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	7,5 vs. 4,2 HR: 0,96 [0,59; 1,57]; p = 0,862	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	19,8 vs. 8,5 HR: 0,68 [0,41; 1,14]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	2,8 vs. 3,9 HR: 0,87 [0,54; 1,40]; p = 0,518	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,6 vs. 5,7 HR: 1,18 [0,73; 1,89]; p = 0,503	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Lymphödem	2,8 vs. 2,8 HR: 0,87 [0,56; 1,33]; p = 0,518	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
urologische Symptome	n. e. vs. 3,8 HR: 0,60 [0,35; 1,04]; p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	26,7 vs. 11,7 HR: 0,91 [0,53; 1,56]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rücken- und Beckenschmerzen	21,6 vs. 24,0 HR: 0,82 [0,48; 1,41]; p = 0,473	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kribbel- / Taubheitsgefühl		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	1,4 vs. 1,2 HR: 1,03 [0,43; 2,45]; p = 0,950	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
primär FIGO-Stadium IV	3,5 vs. 0,8 HR: 0,34 [0,16; 0,75]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
rezidivierend	1,0 vs. 1,8 HR: 1,35 [0,77; 2,36]; p = 0,317	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
muskulärer Schmerz	1,4 vs. 2,1 HR: 1,15 [0,76; 1,75]; p = 0,556	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	0,8 vs. 0,8 HR: 1,15 [0,77; 1,71]; p = 0,574	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschmacksveränderung	2,2 vs. 2,2 HR: 0,90 [0,58; 1,40]; p = 0,609	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 15 Punkte	n. e. vs. 16,3 HR: 0,54 [0,28; 1,02]; p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	12,9 vs. 4,2 HR: 0,63 [0,39; 1,02]; p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,0 vs. 3,7 HR: 0,93 [0,58; 1,49]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	4,4 vs. 2,5 HR: 0,61 [0,38; 0,98]; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	20,5 vs. 13,9 HR: 0,83 [0,50; 1,40]; p = 0,478	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,0 vs. 2,9 HR: 0,70 [0,44; 1,11]; p = 0,119	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,2 vs. 2,8 HR: 0,57 [0,35; 0,92]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-EN24 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
sexuelles Interesse	n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,29; 1,38]; p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,37; 4,01]; p = 0,738	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
negatives Körperbild	1,4 vs. 1,4 HR: 0,70 [0,45; 1,10]; p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. 26,4 HR: 0,86 [0,44; 1,66]; p = 0,633	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	4,1 vs. 16,5 HR: 5,40 [1,57; 18,53] HR: 0,19 [0,05; 0,64] ^c ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend	k. A. HR: 0,87 [0,53; 1,44]; p = 0,593	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,34; 2,17]; p = 0,751	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,53 [0,24; 9,81]; p = 0,652	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. (Patientinnen mit Ereignis: 23 % vs. 0 %) HR: k. A.; p: k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich ^d
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,08; 0,78]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Der pU macht keine Angaben zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 23 % (n = 12) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 32) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen. Das Ausmaß wird als nicht quantifizierbar, jedoch mindestens beträchtlich eingeschätzt.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus zu Baseline (rezidivierend) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-EN24): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kribbel- / Taubheitsgefühl <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus zu Baseline (primär FIGO-Stadium IV): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus zu Baseline (primär FIGO-Stadium III): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harnwegsinfektionen (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen aus der Kategorie Nebenwirkungen vor.	
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich im 2. Datenschnitt positive und negative Effekte von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (geplant bis zum Behandlungsende [zuzüglich maximal 90 Tage]). Das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline stellt für verschiedene Endpunkte einen Effektmodifikator dar. Aufgrund der Effektmodifikationen werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Krankheitsstatus zu Baseline getrennt abgeleitet:

Patientinnen mit einer primär fortgeschritten Erkrankung im FIGO-Stadium III

Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn zeigen sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Rollenfunktion sowie sozialen Funktion jeweils Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beim Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs) mit beträchtlichem Ausmaß. Im Hinblick auf die untersuchten Therapieregime ist es allerdings fraglich, ob der positive Effekt für diesen Endpunkt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Verbesserung der Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Demgegenüber stehen negative Effekte der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Ausmaß in der Gesamtrate der schweren UEs sowie bei immunvermittelten schweren UEs. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die immunvermittelten schweren UEs auch in die Auswertungen zu den schweren UEs einfließen. Insgesamt sind die positiven Effekte bei Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wie alle patientenberichteten Endpunkte bis zum Studienende erhoben werden, mit dem vorliegenden Datenschnitt deutlicher geworden und werden auch durch die ergänzend dargestellten Auswertungen der stetigen Daten (MMRM-Analysen) gestützt. Zusammenfassend ist unter Abwägung der positiven und negativen Effekte für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientinnen mit einer primär fortgeschritten Erkrankung im FIGO-Stadium IV

Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn zeigen sich mehrere positive Effekte in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, der Rollenfunktion und sozialen Funktion

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Im Hinblick auf die untersuchten Therapieregime ist es allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Verbesserung der Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Demgegenüber steht ein negativer Effekt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bei immunvermittelten schweren UEs mit nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte nicht gänzlich infrage. Wie zuvor beschrieben sind die positiven Effekte bei Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wie alle patientenberichteten Endpunkte bis zum Studienende erhoben werden, mit dem vorliegenden Datenschnitt deutlicher geworden und werden auch durch die ergänzend dargestellten Auswertungen der stetigen Daten (MMRM-Analysen) gestützt. Insgesamt wird für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung

Für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigen sich weitere positive Effekte in den Kategorien der Rollenfunktion und sozialen Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Im Hinblick auf die untersuchten Therapieregime ist es allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Verbesserung der Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Demgegenüber steht ein negativer Effekt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bei immunvermittelten schweren UEs mit nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte insbesondere den erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben nicht infrage. Insgesamt wird für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für Patientinnen mit

primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel aus der Dossierbewertung A23-143: Für die Subgruppe der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ergibt sich auf Basis des 2. Datenschnitts kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für die Subgruppe der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel. Für die Subgruppe der Patientinnen mit einem rezidivierenden Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-143.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-143 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem ^b Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium III: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e ▪ Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^e
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Rezidiv-Situation wird vorausgesetzt, dass lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) nicht in Betracht kommen.</p> <p>c. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>d. Für Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet wird in der evidenzbasierten Leitlinienempfehlung und in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. 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.</p> <p>e. In die Studie RUBY wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-143>.
2. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1756: Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. GlaxoSmithKline. Dostarlimab (JEMPERLI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/#dossier>.
4. GlaxoSmithKline. Anhang zur Stellungnahme; Darstellung des 2. Datenschnitts der Studie 213361 (RUBY). 2024.
5. GlaxoSmithKline. Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie 213361 (RUBY). 2024.
6. GlaxoSmithKline. RUBY IA2 Clinical Study Report for Part I. 2024.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
8. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
9. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21(2): 181-209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

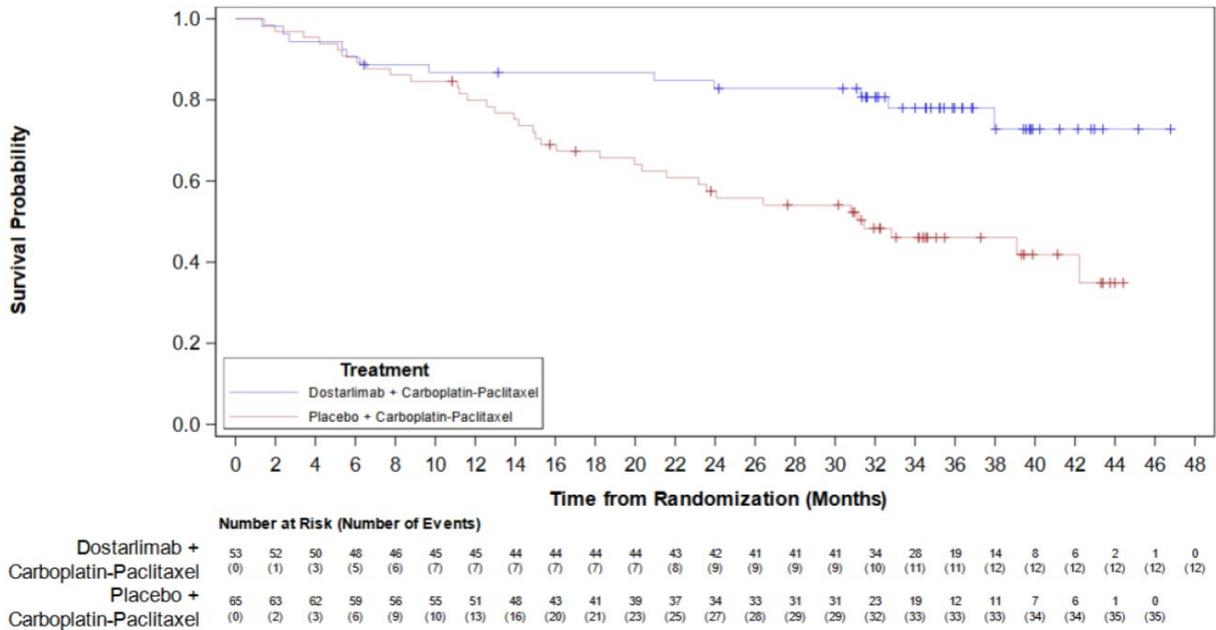


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 22.09.2023)

A.2 Morbidität

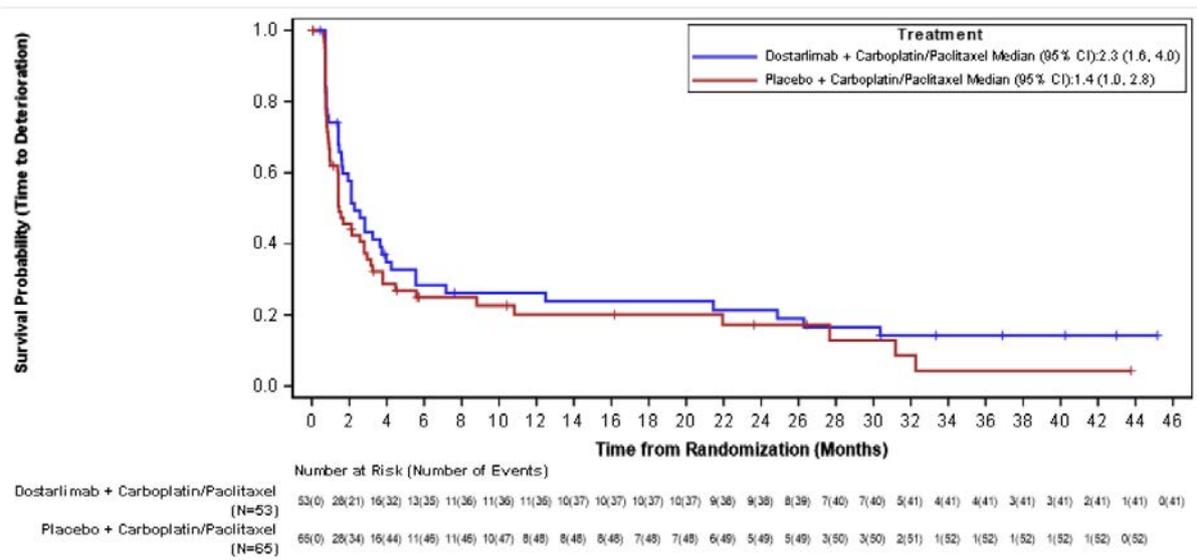


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

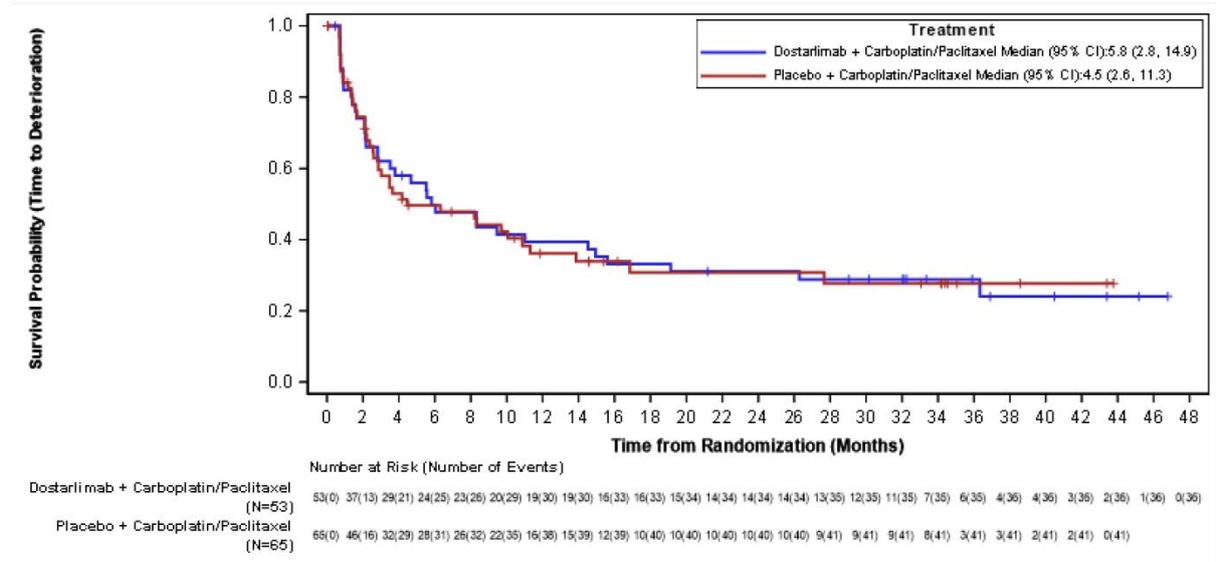


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

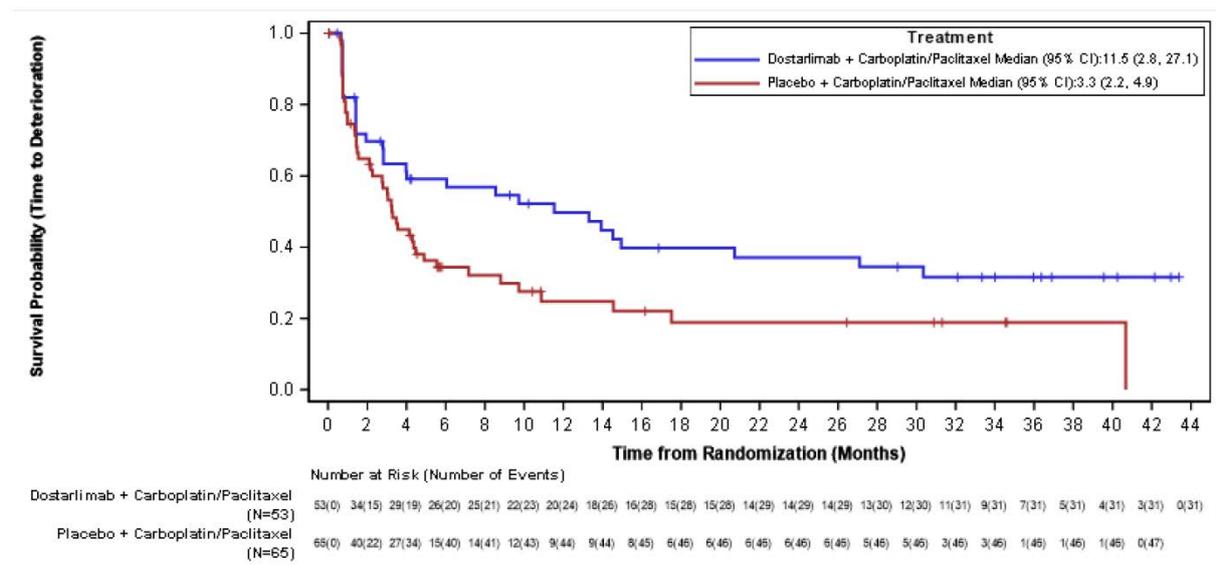


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

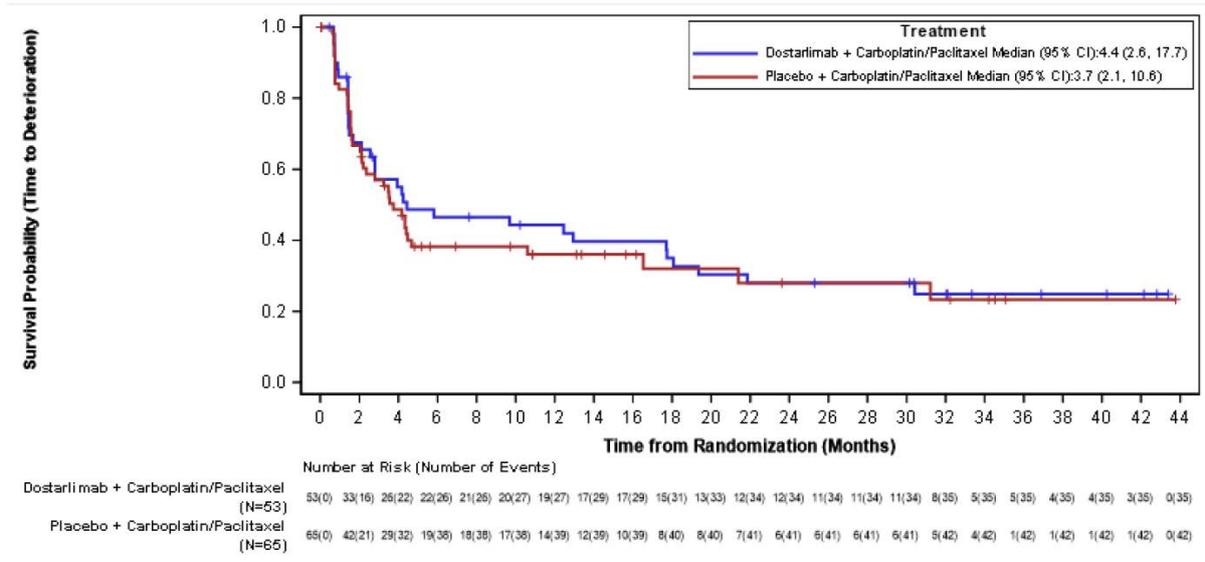


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

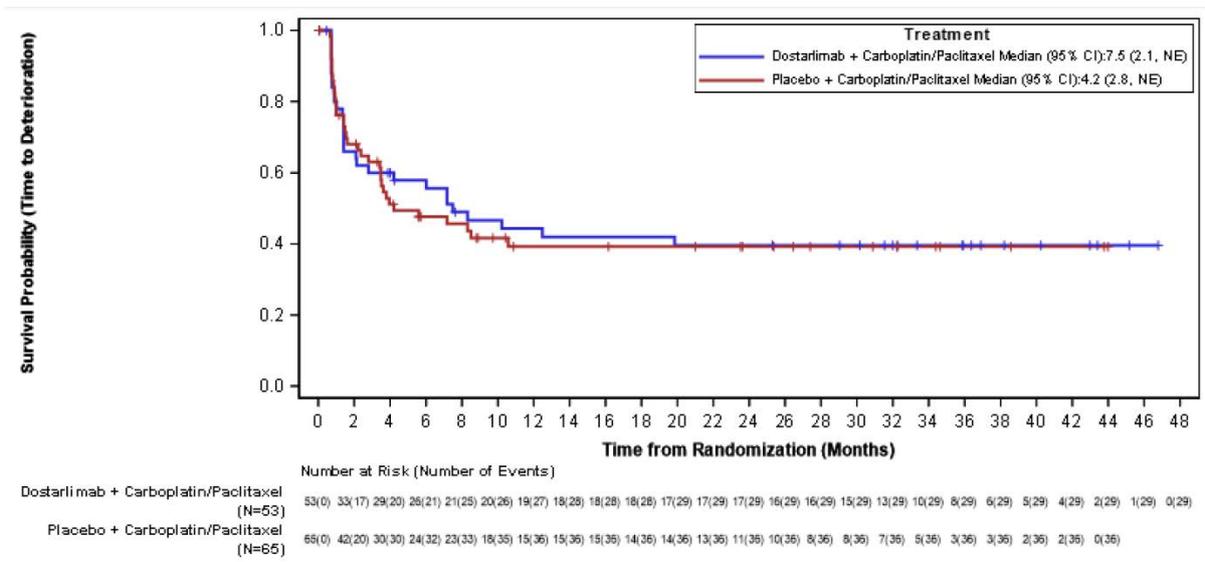


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

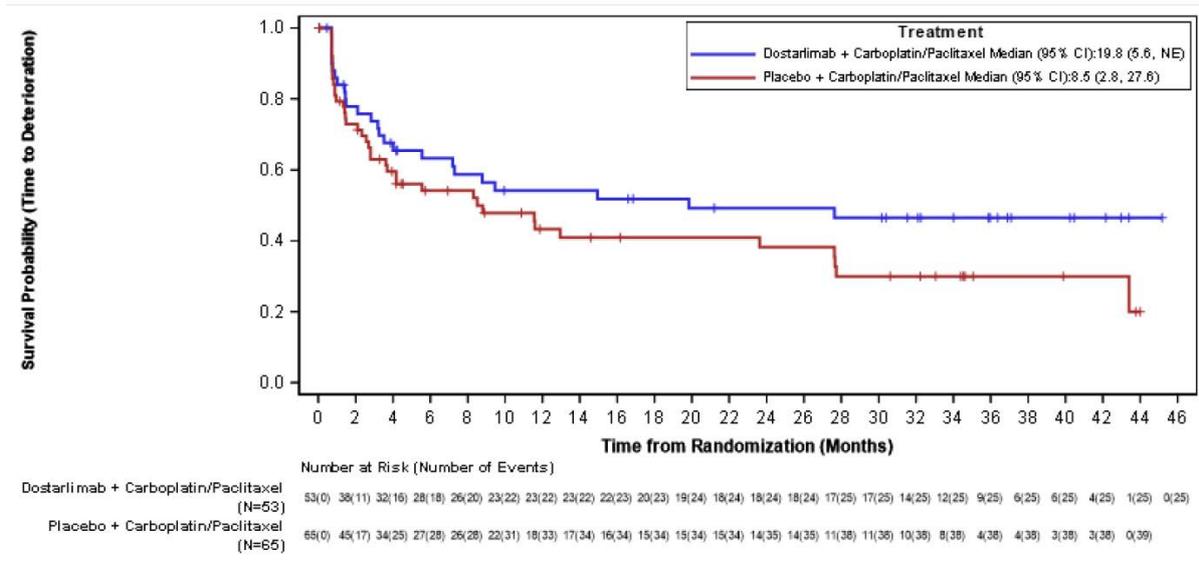


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

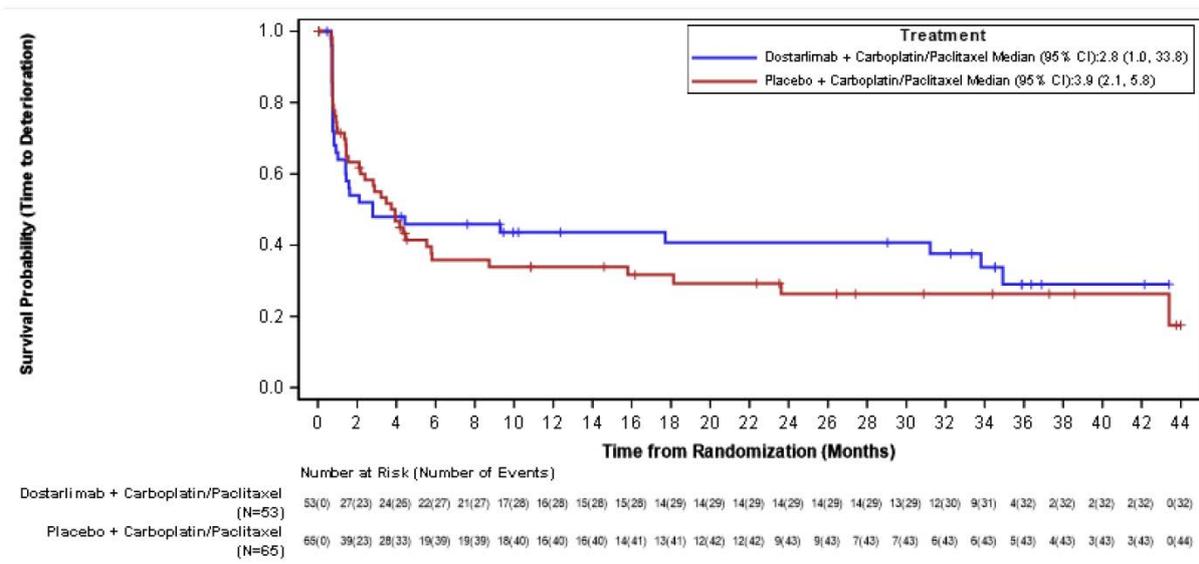


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

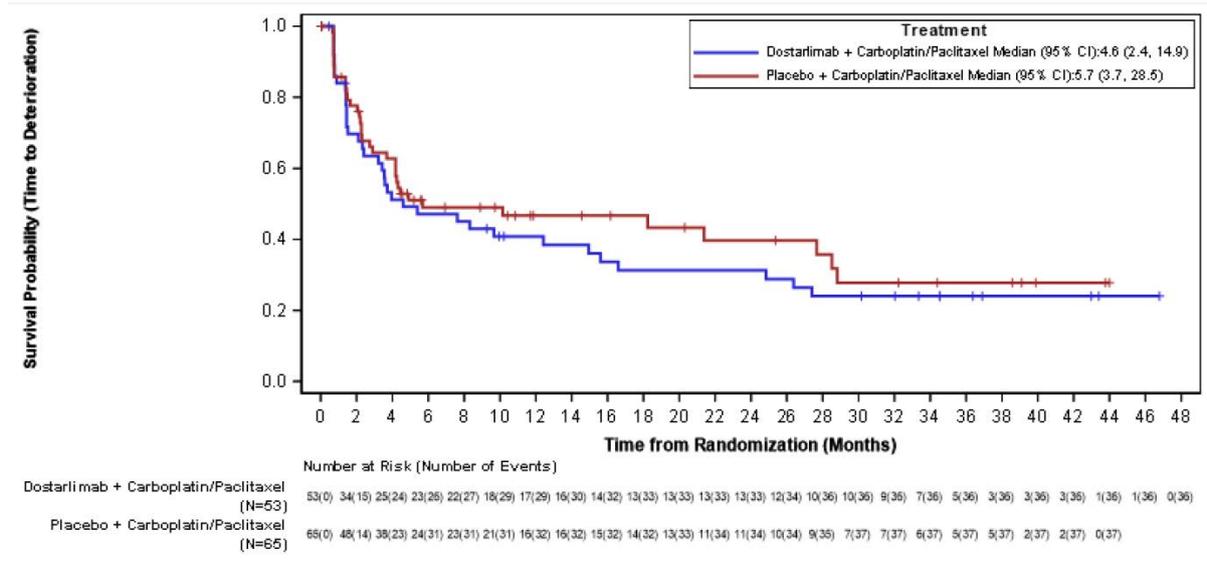


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

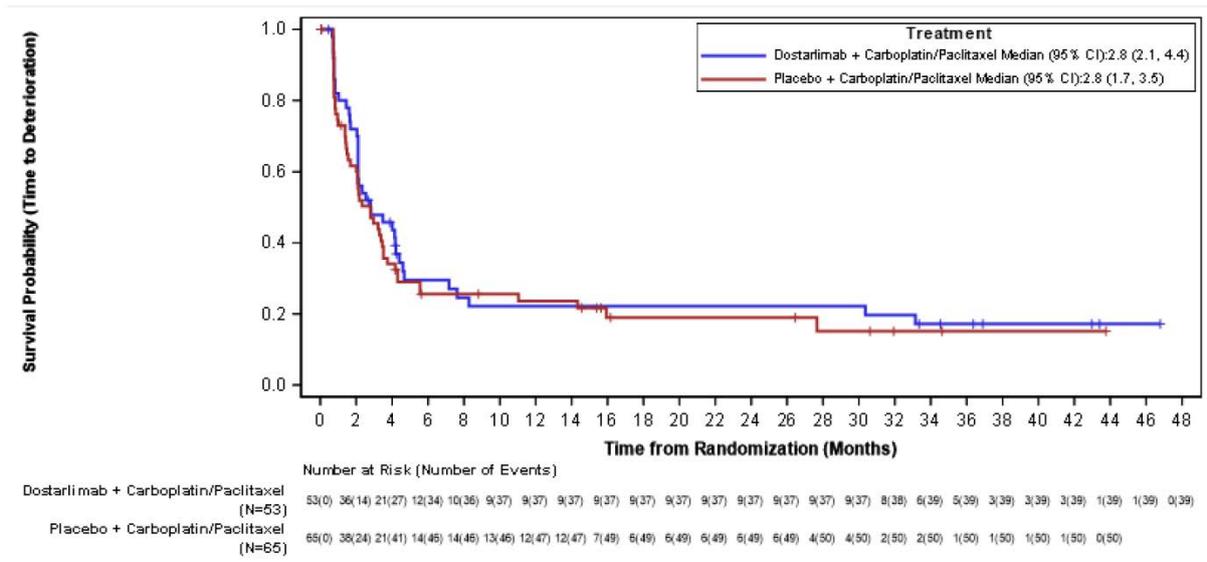


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

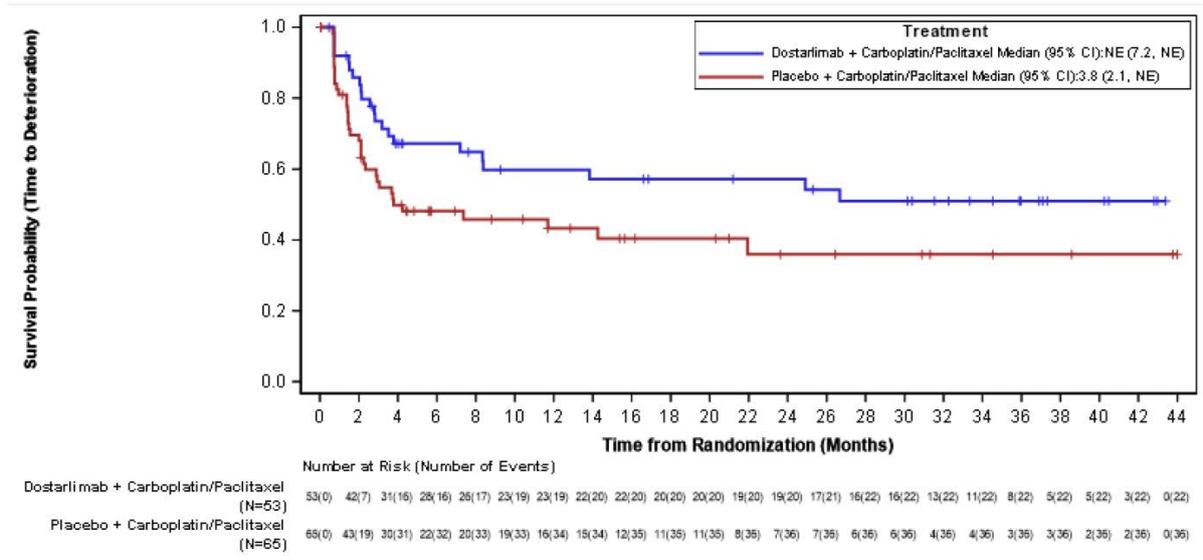


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

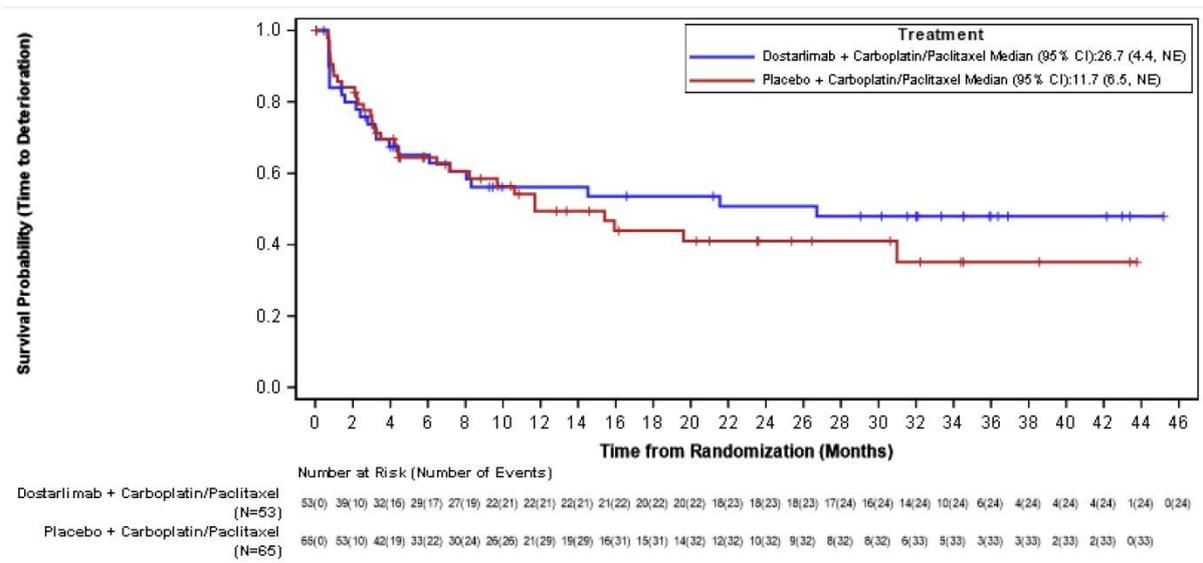


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

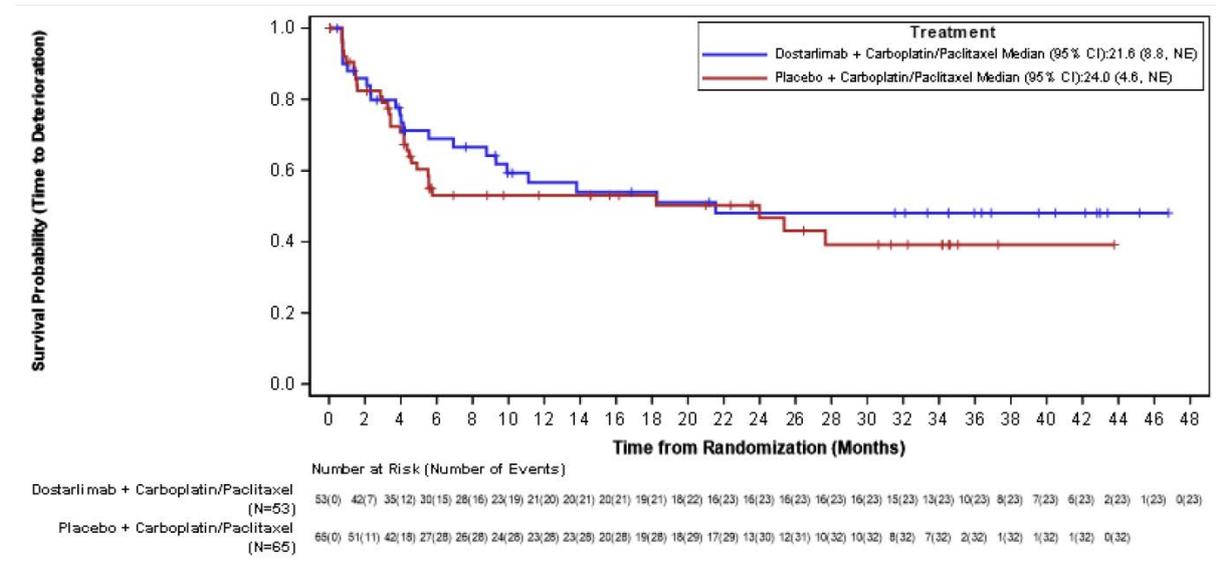


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

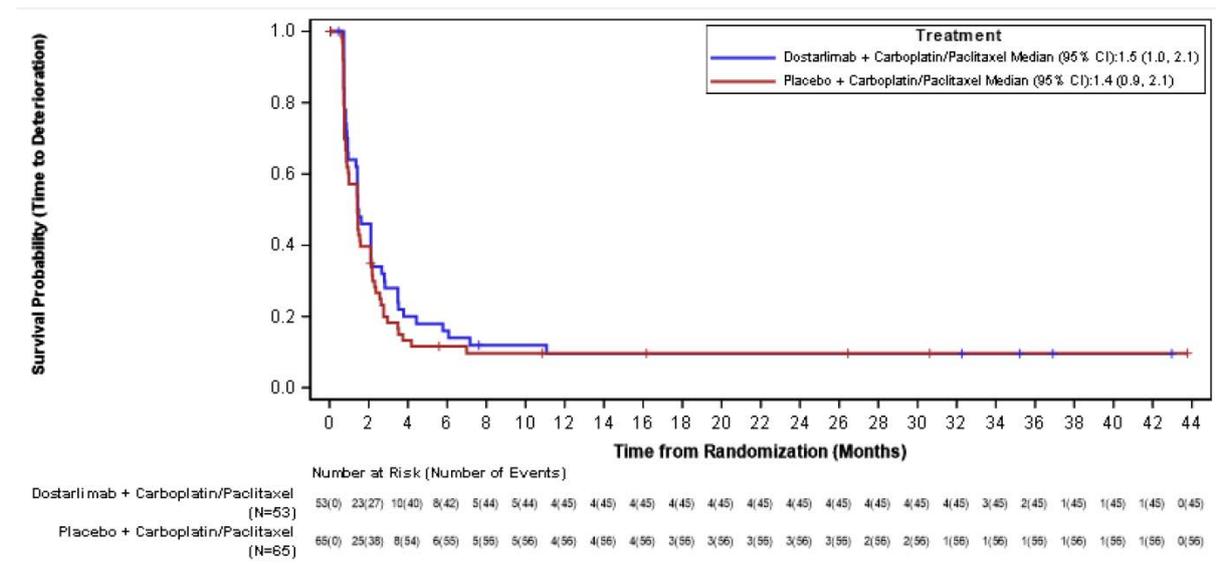


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

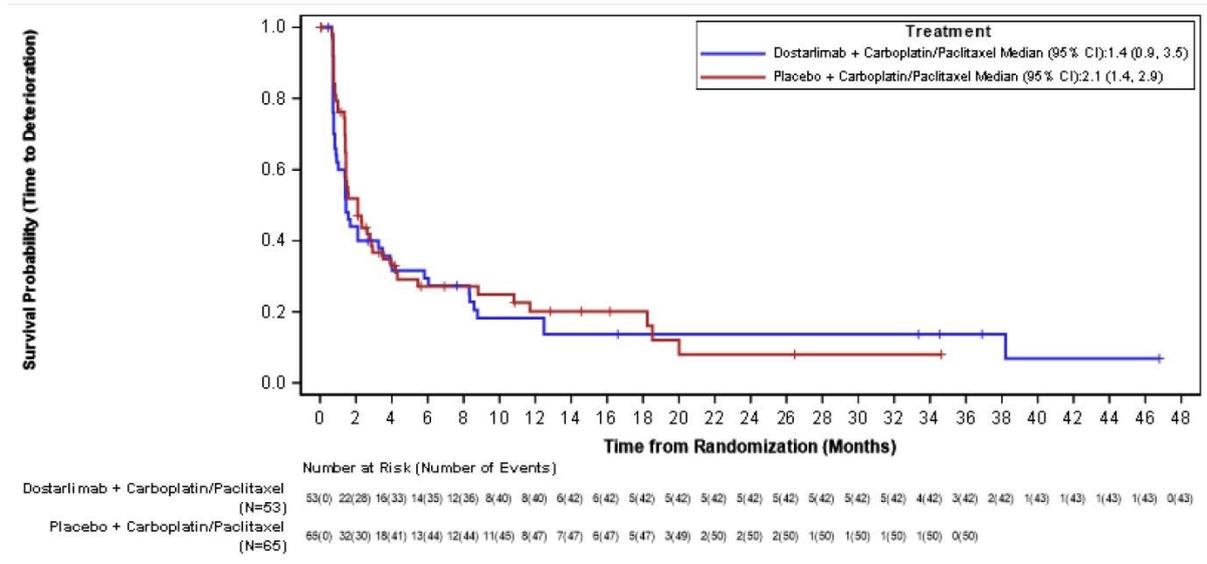


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

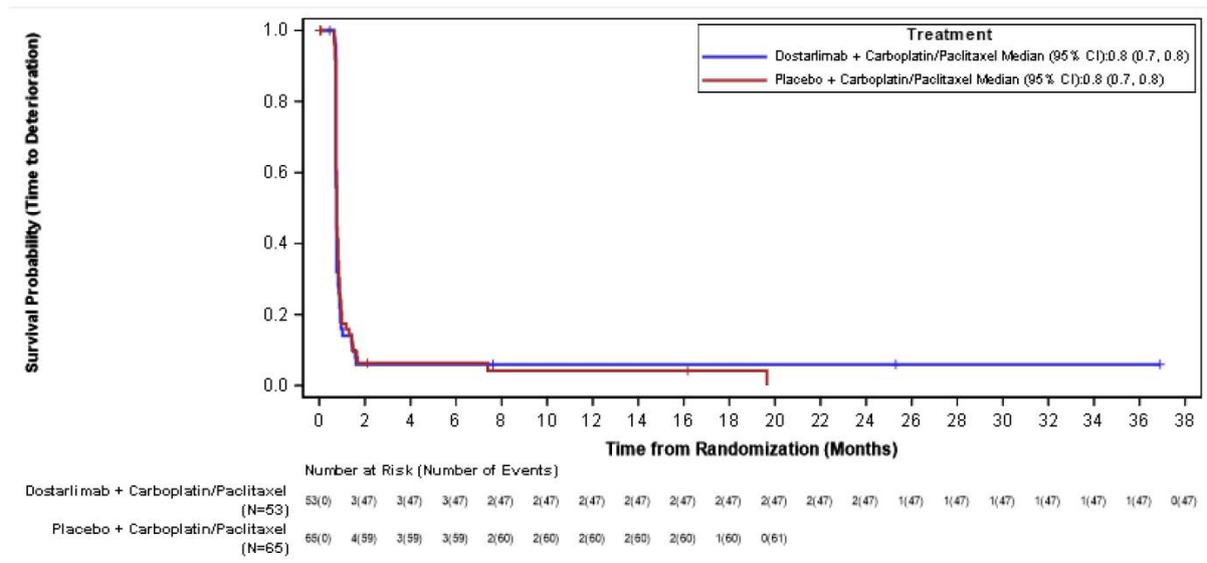


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

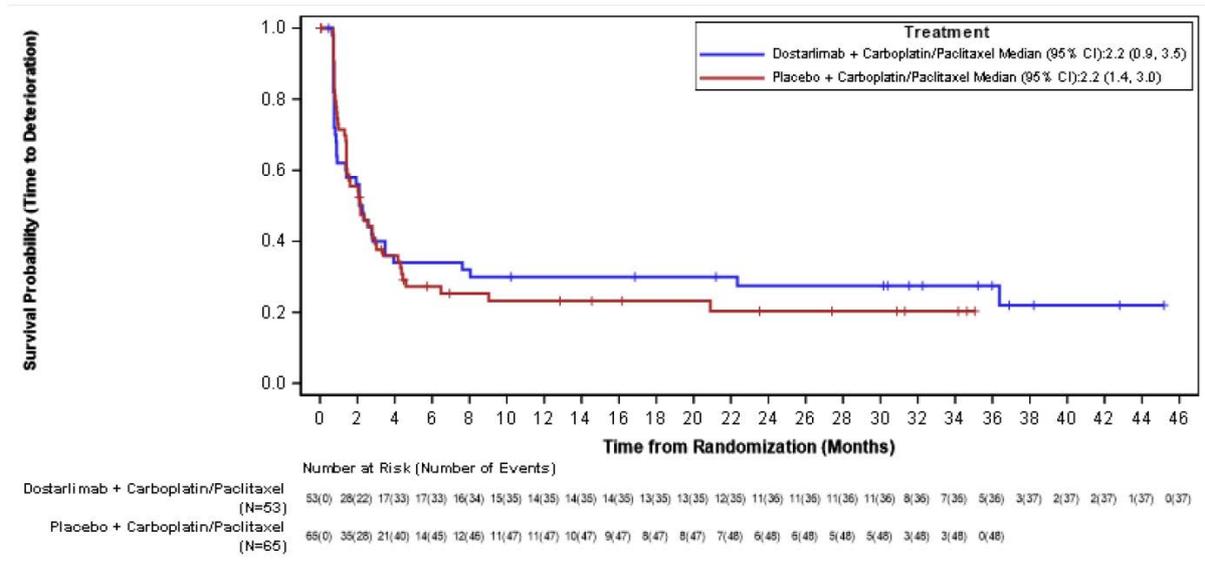


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderungen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

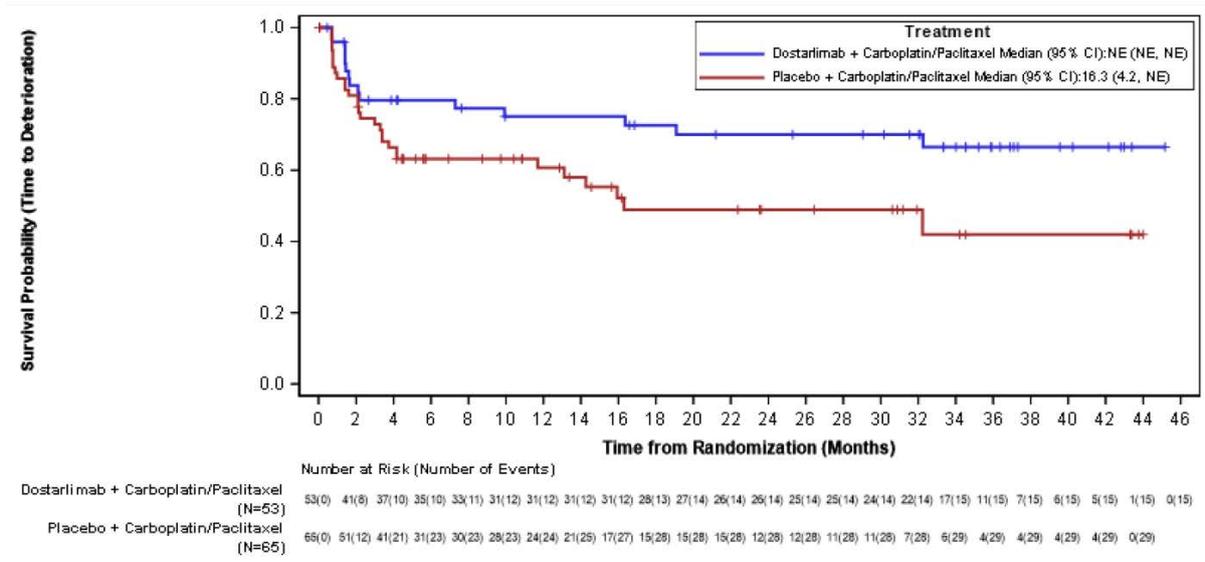


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

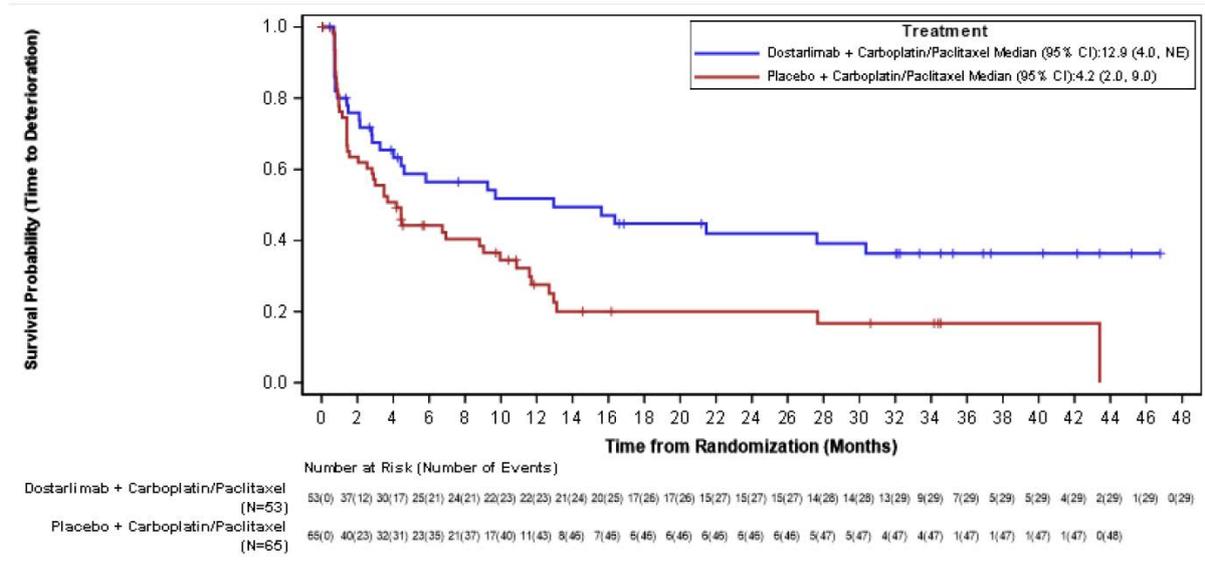


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

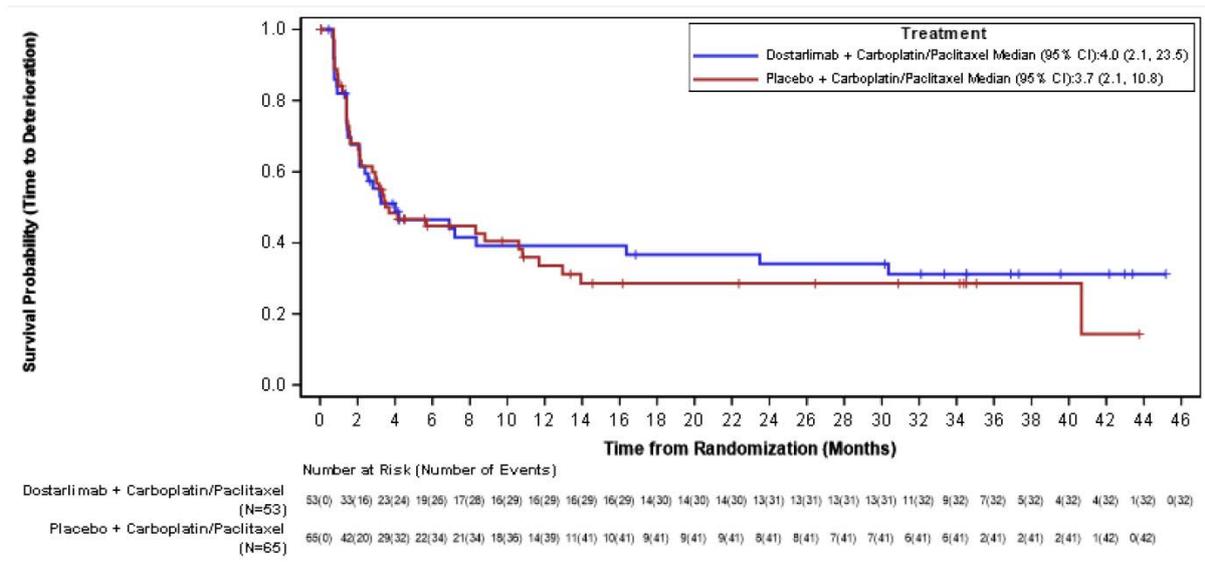


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

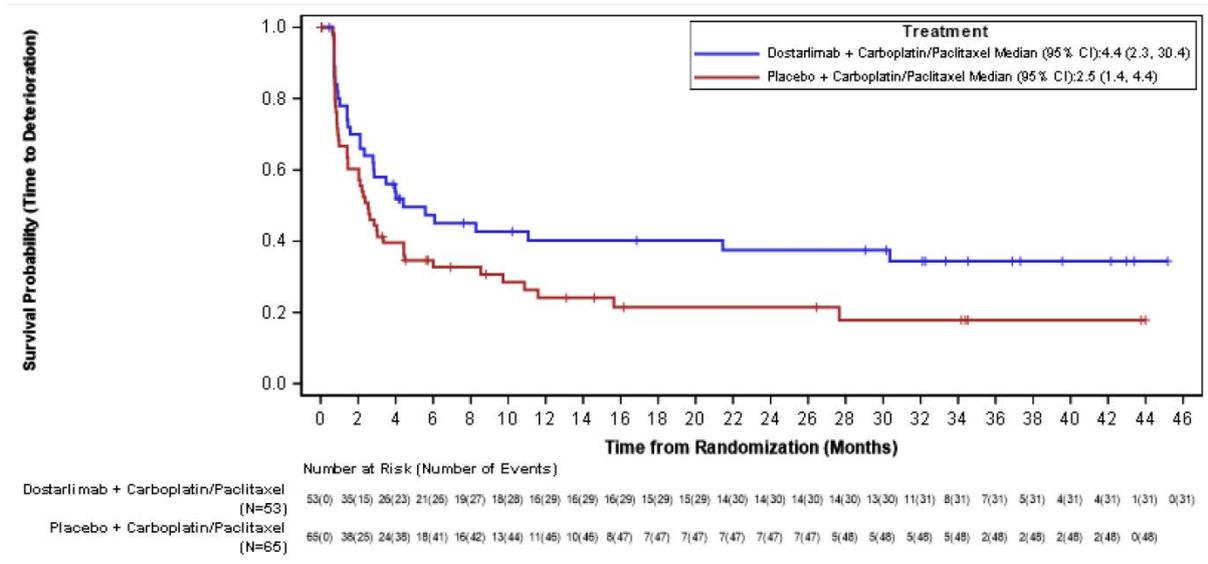


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

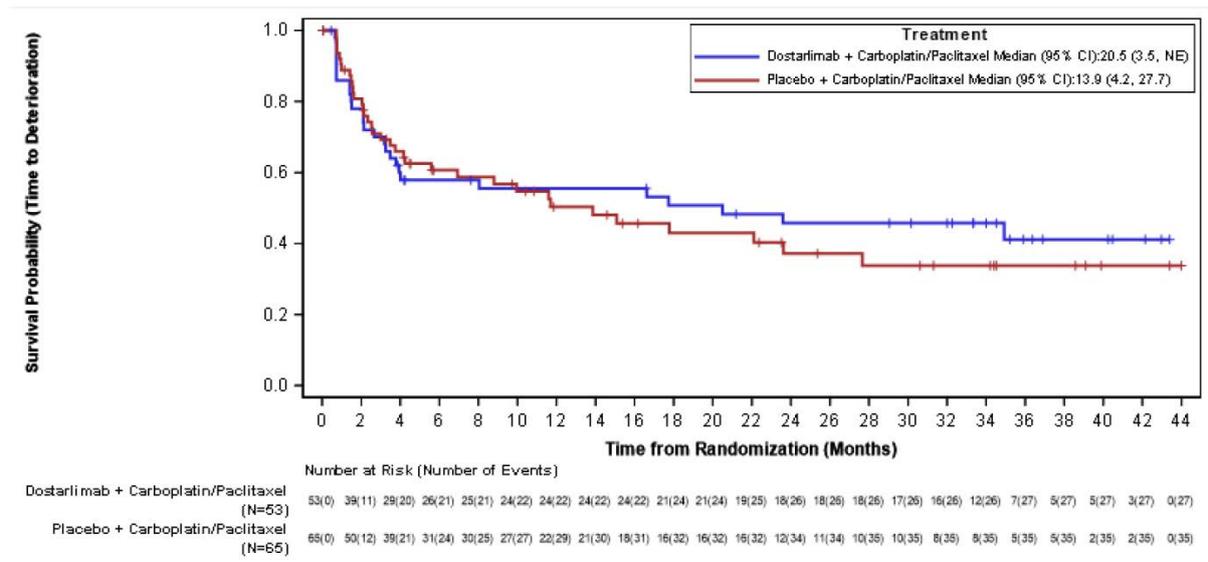


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

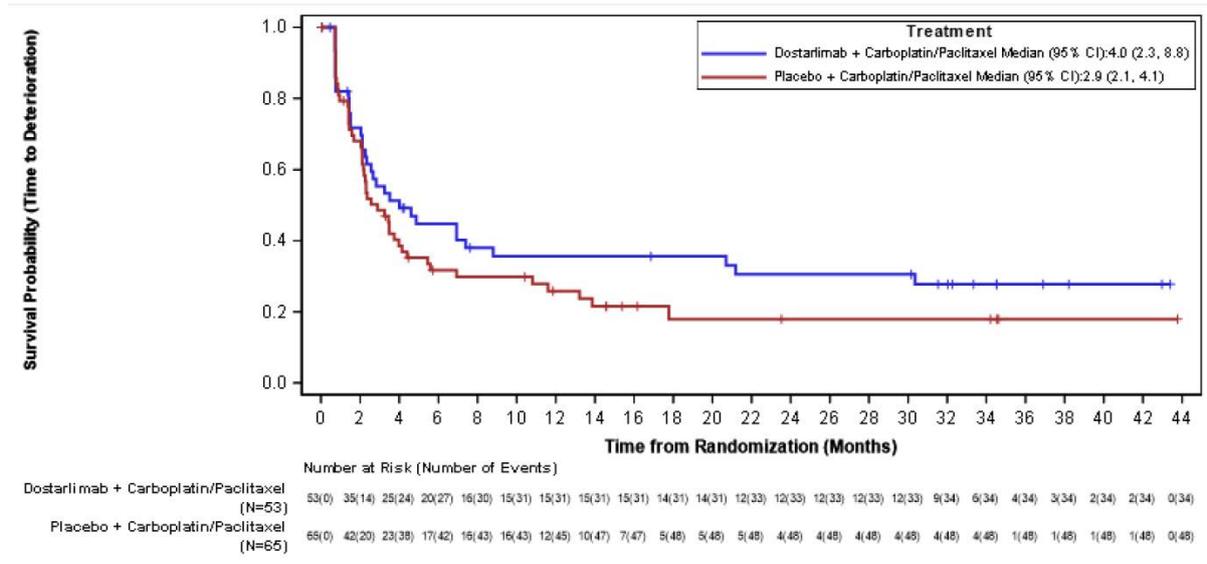


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

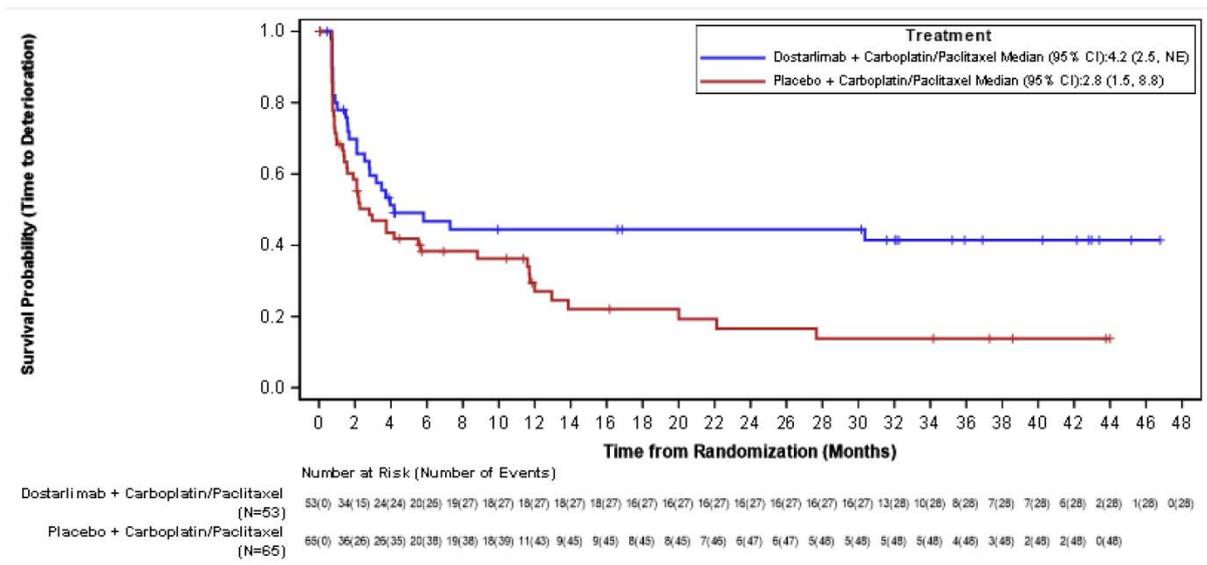


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

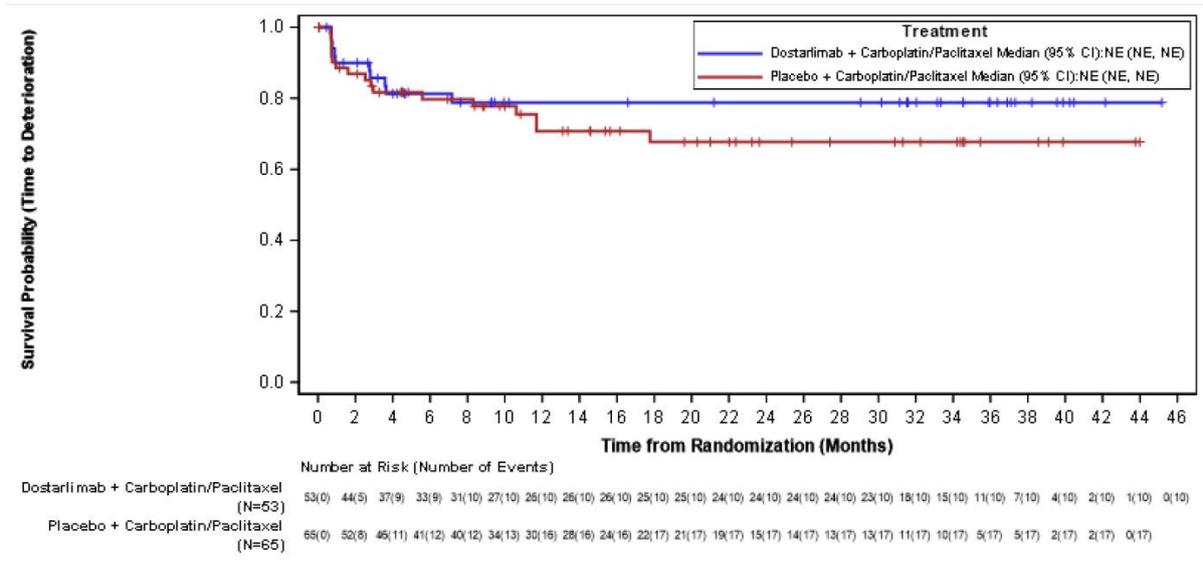


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

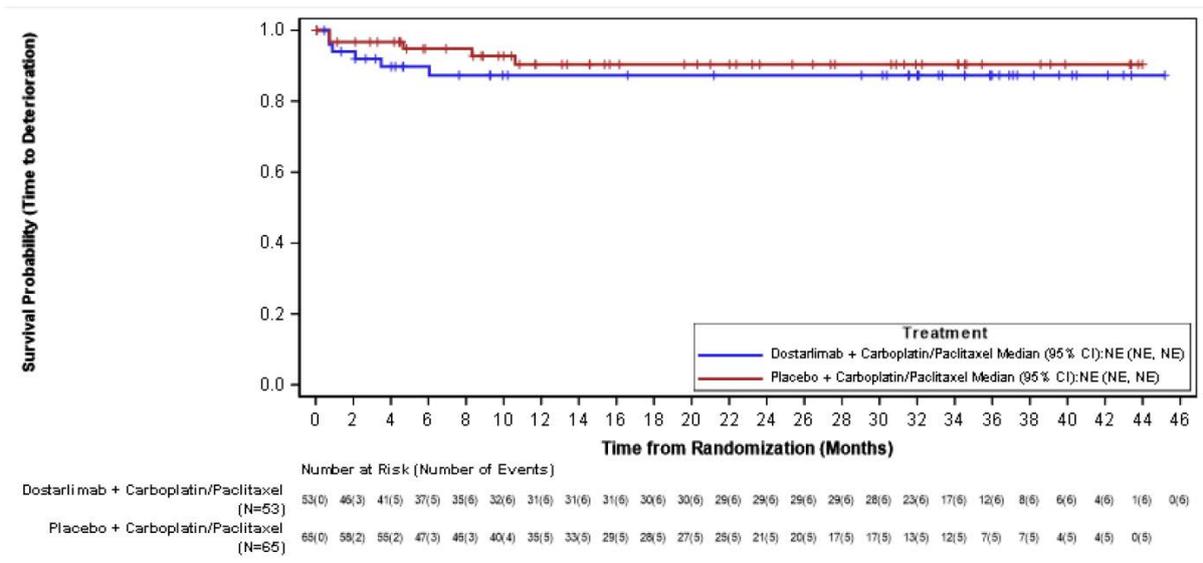


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

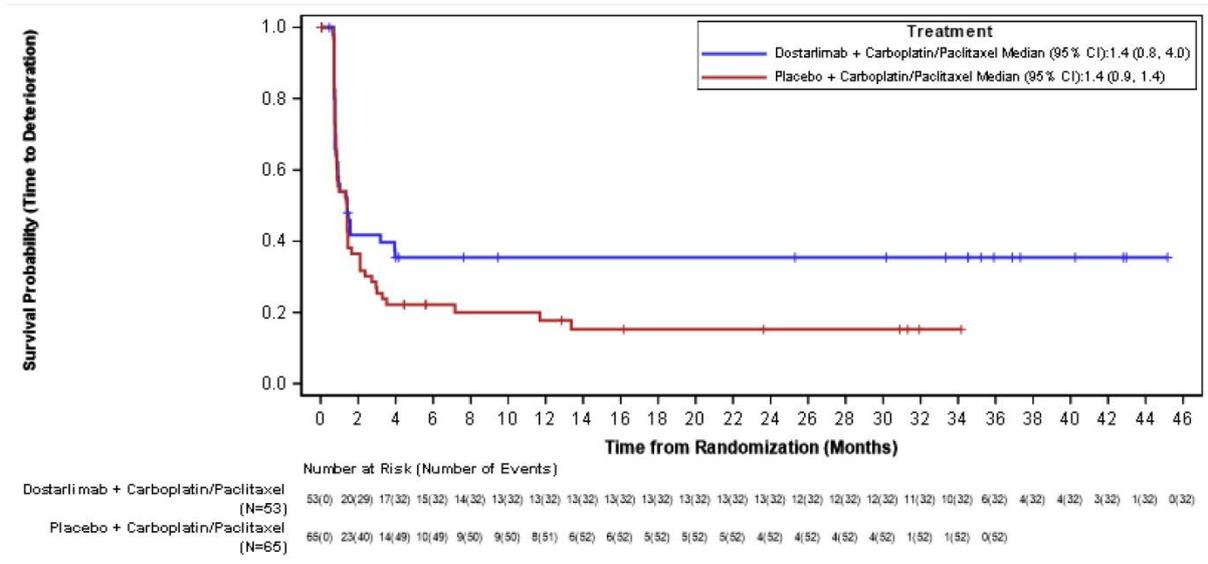


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 22.09.2023)

A.4 Nebenwirkungen

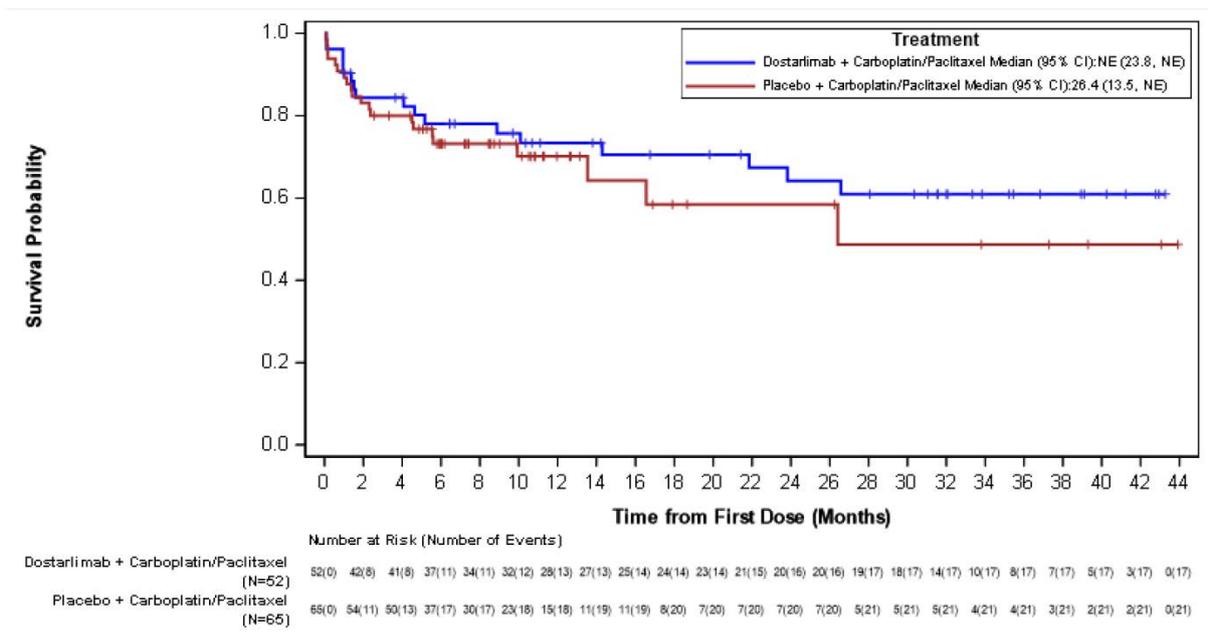


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 22.09.2023)

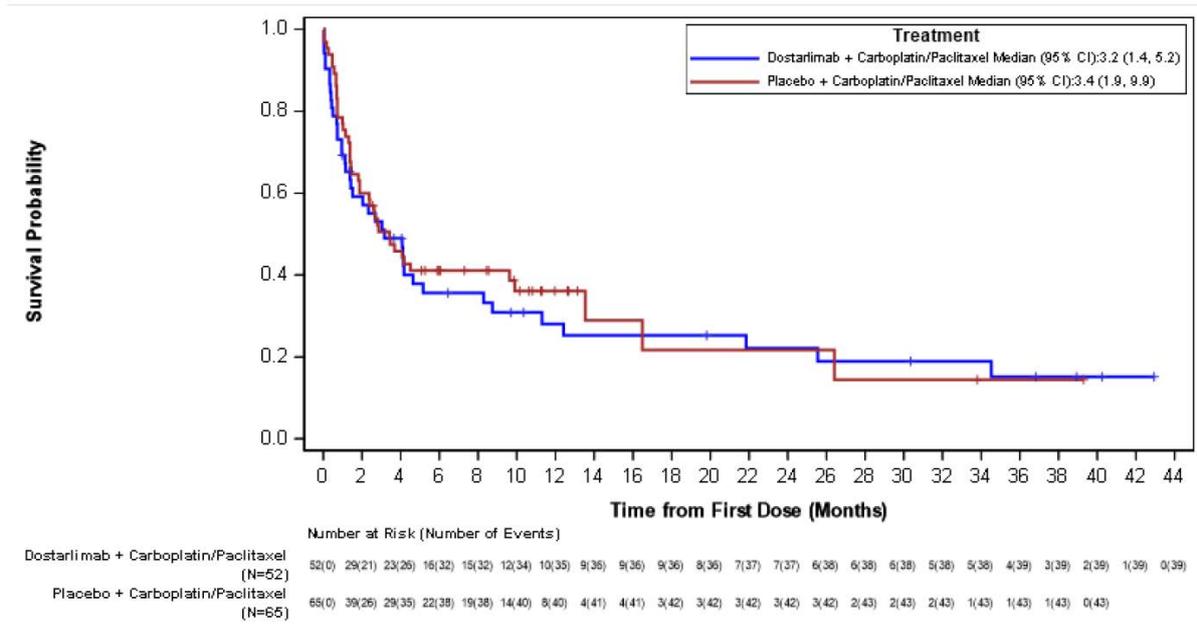


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 22.09.2023)

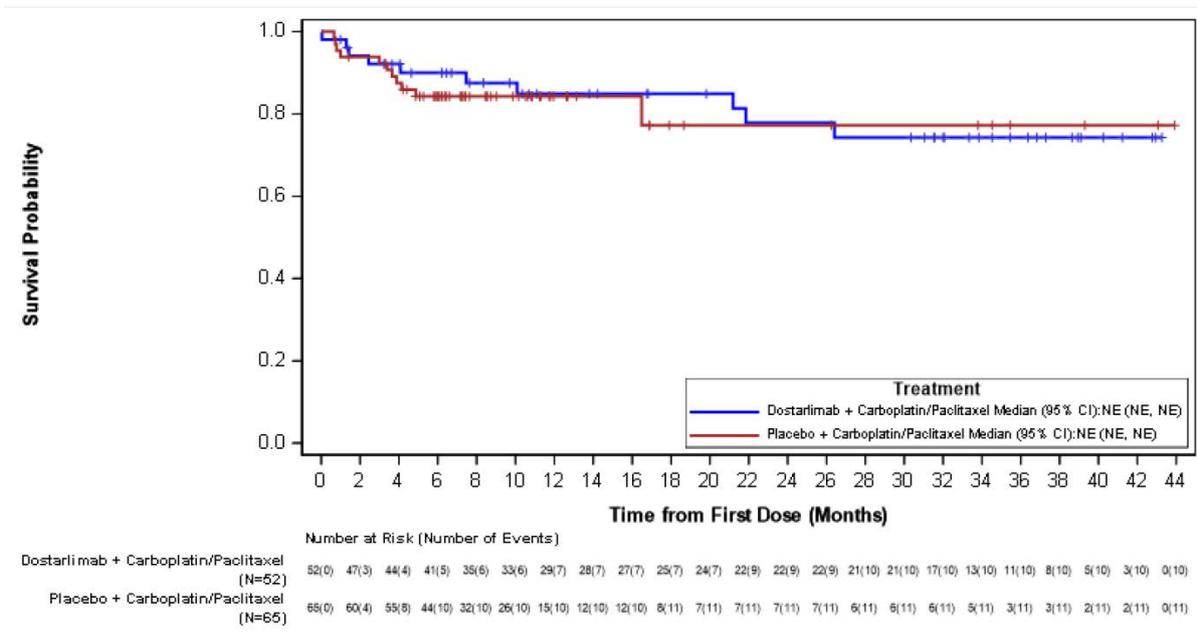


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 22.09.2023)

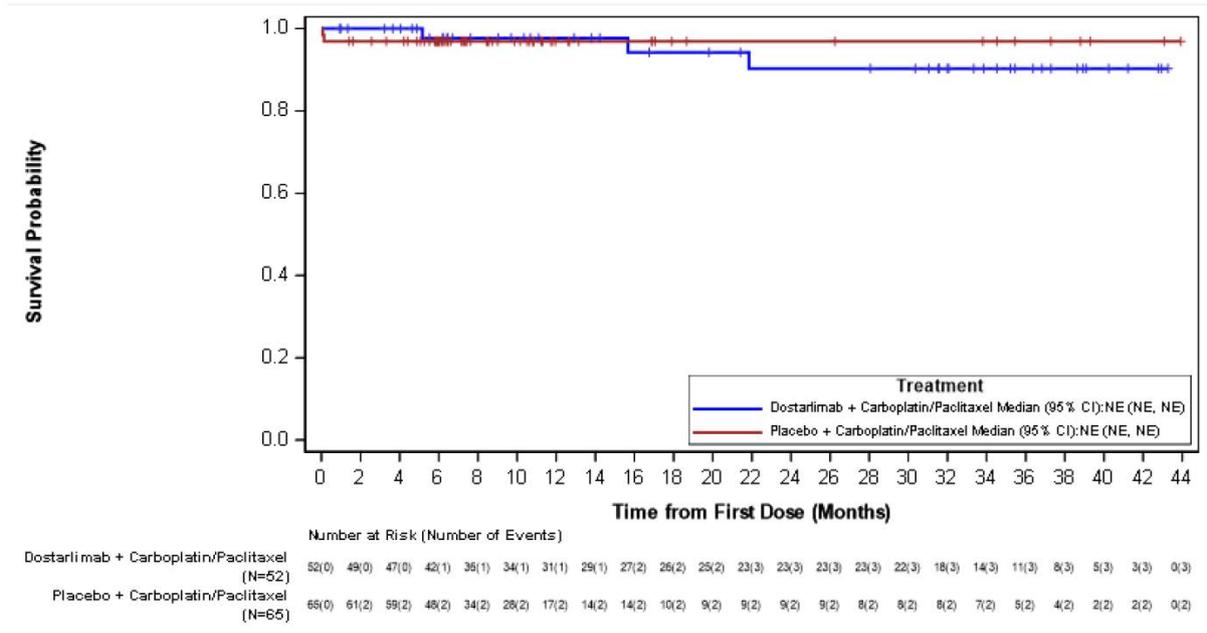


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Datenschnitt: 22.09.2023)

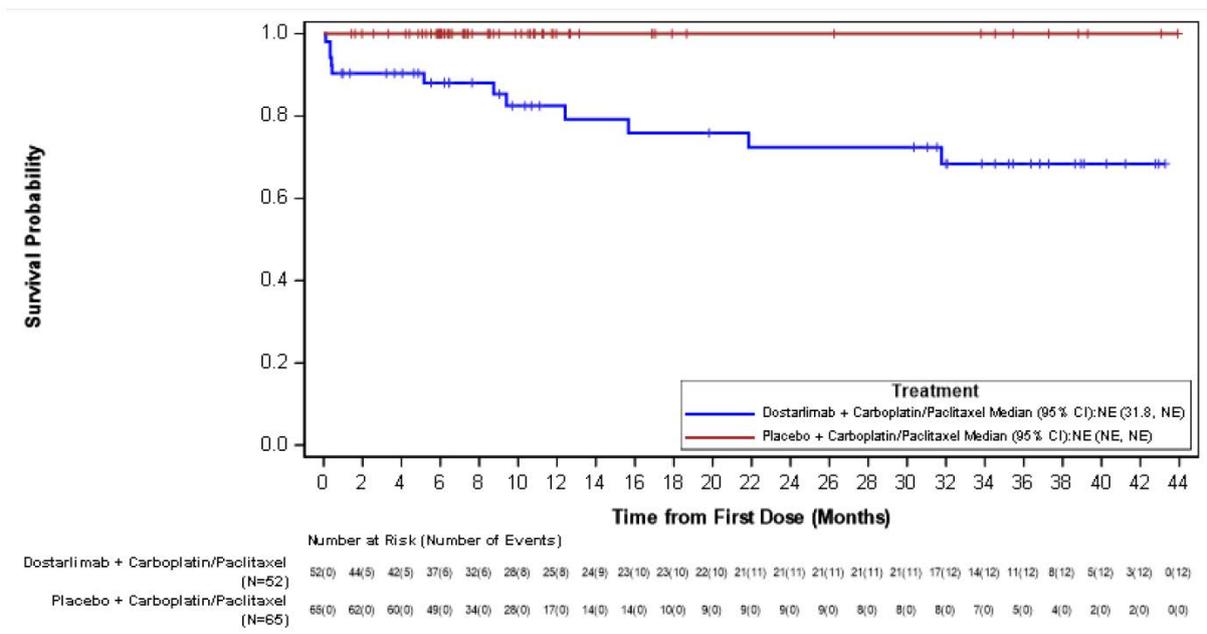


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3; Datenschnitt: 22.09.2023)

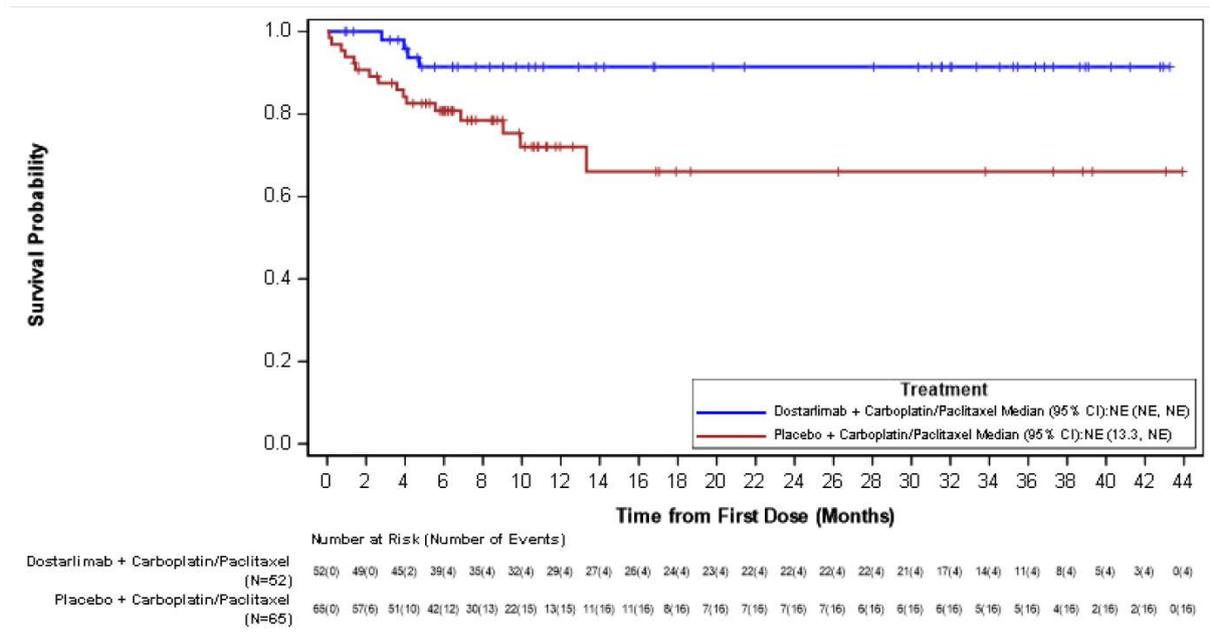


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs; Datenschnitt: 22.09.2023)

A.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen

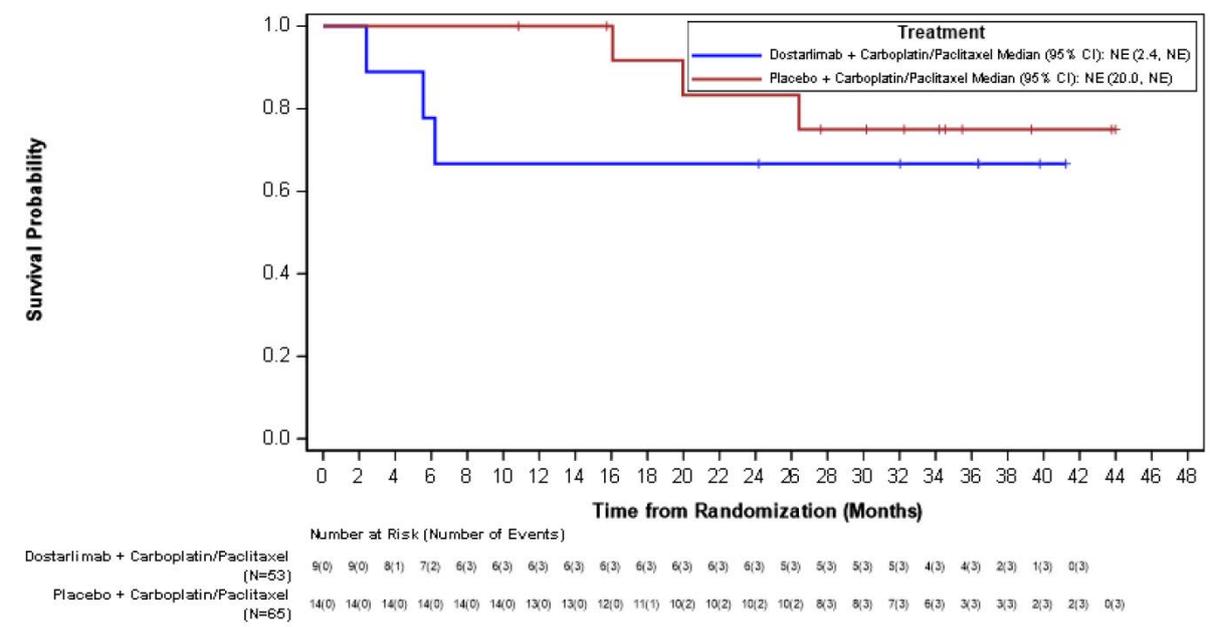


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

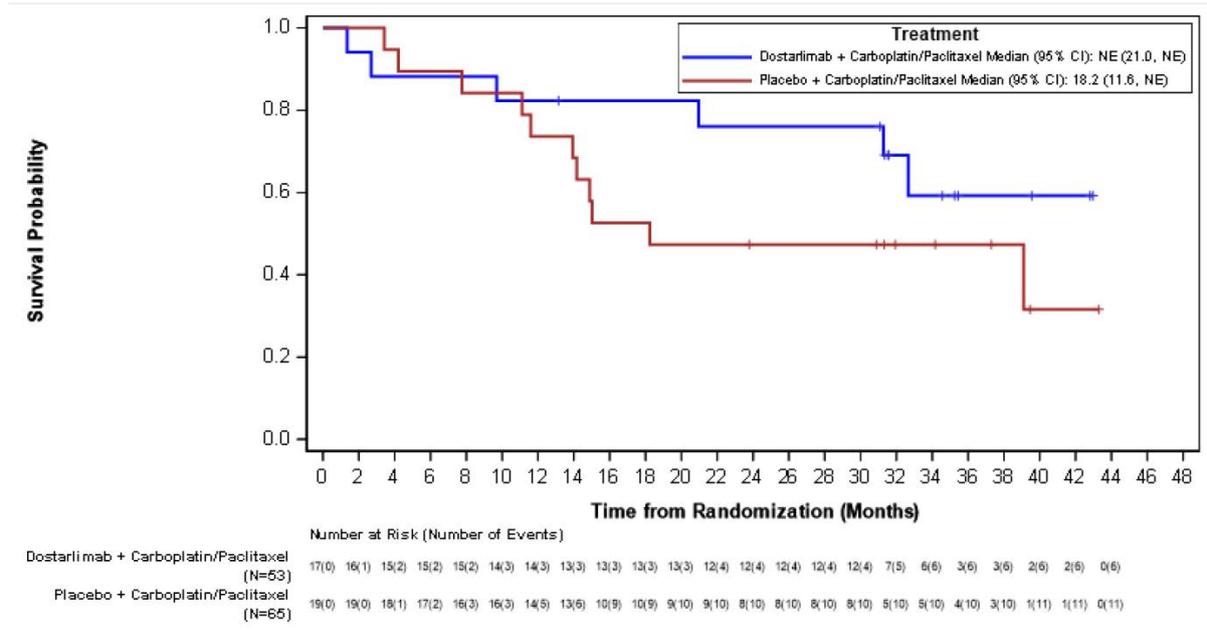


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

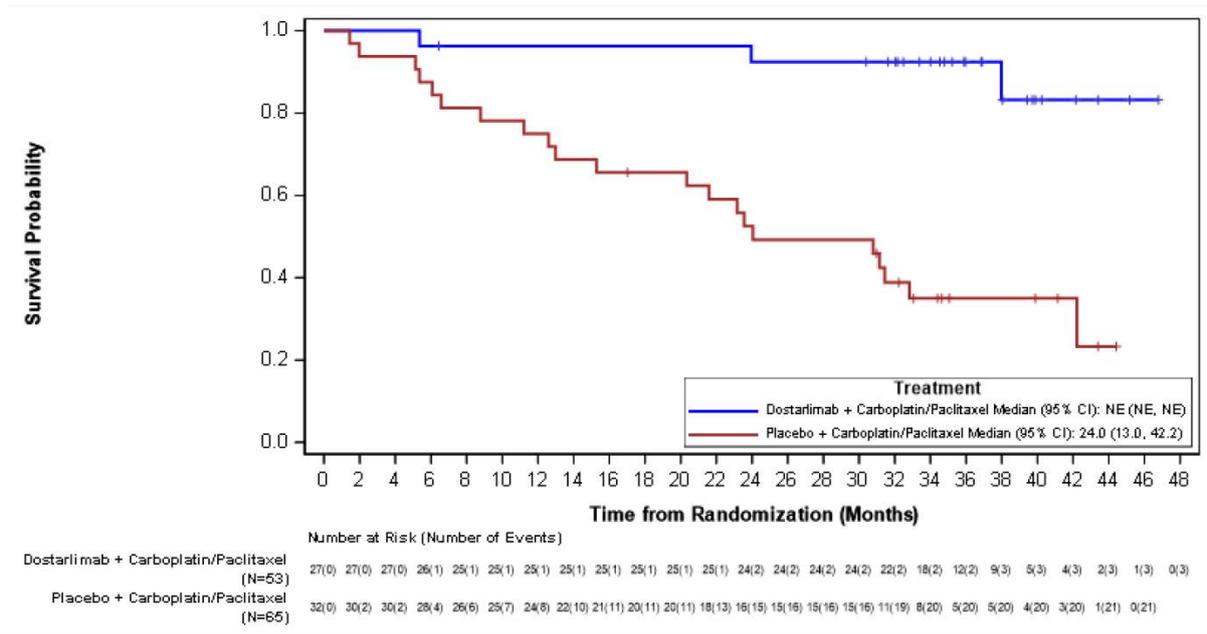


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

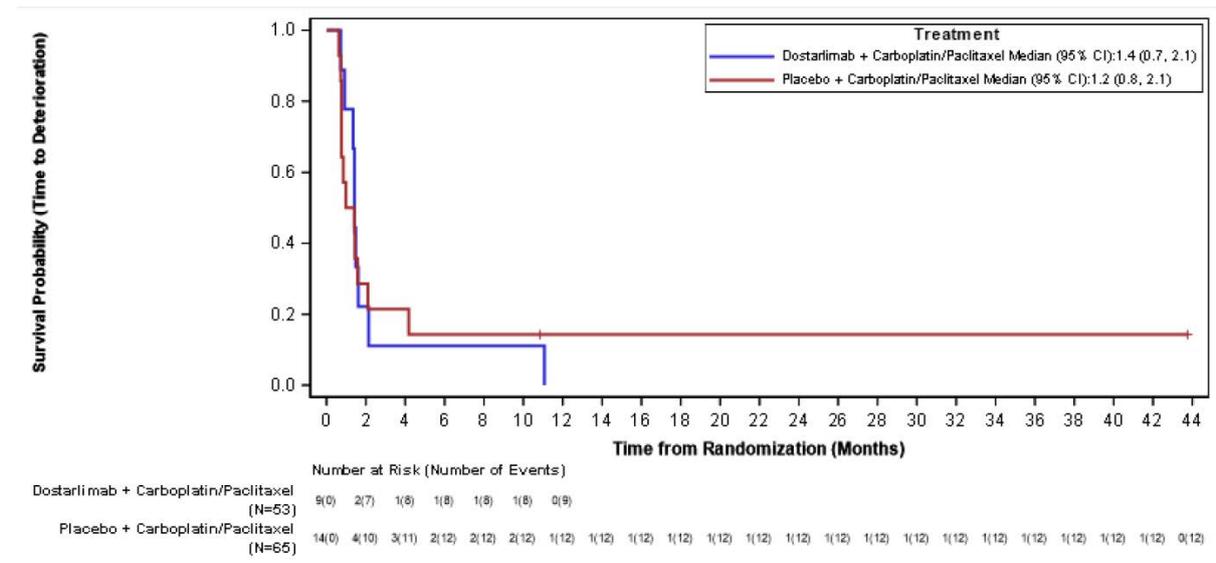


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

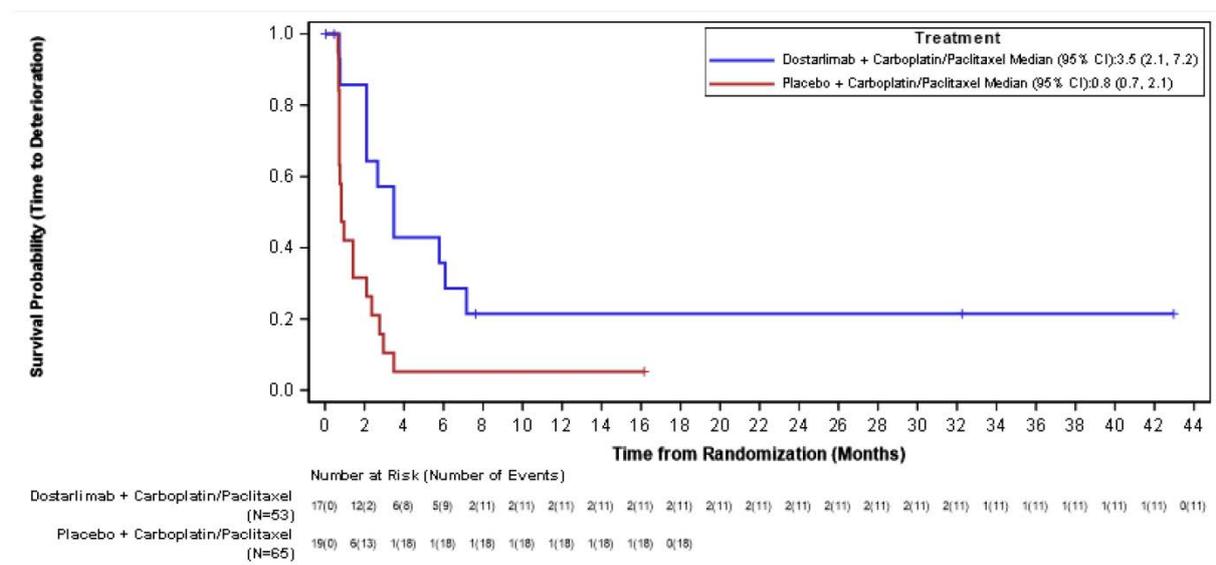


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

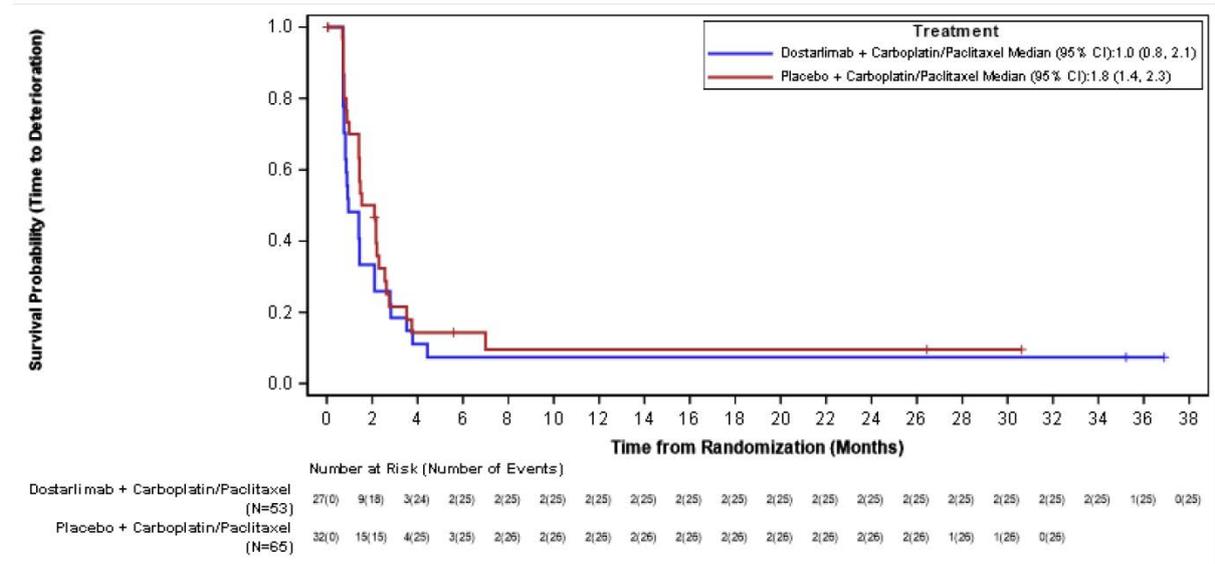


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

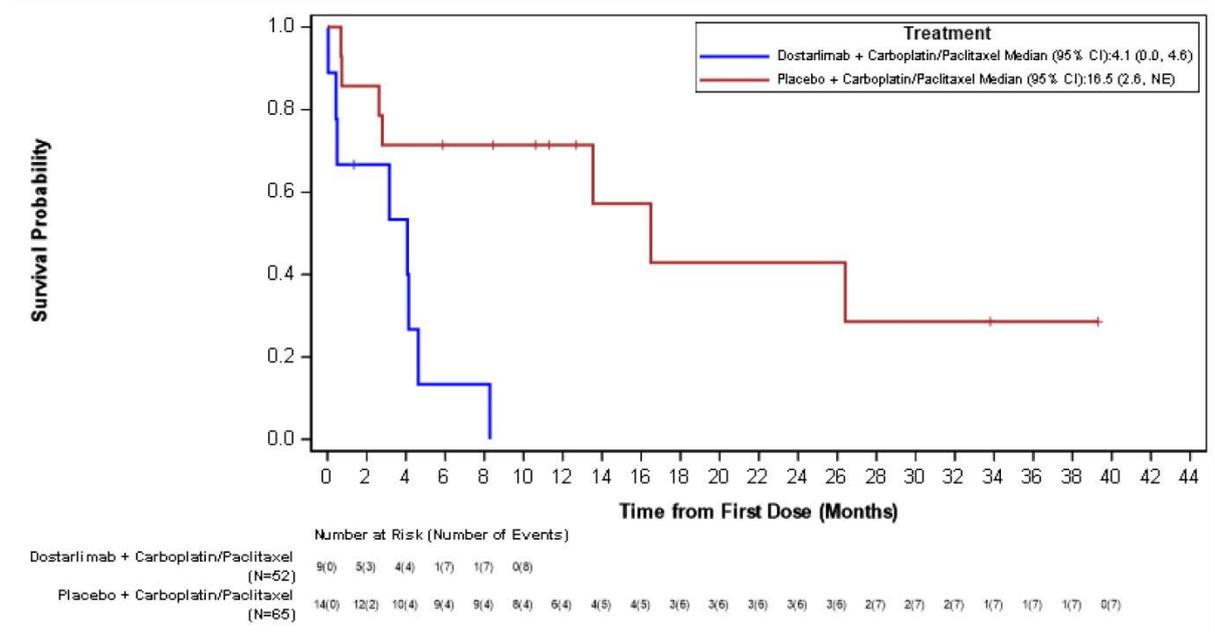


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

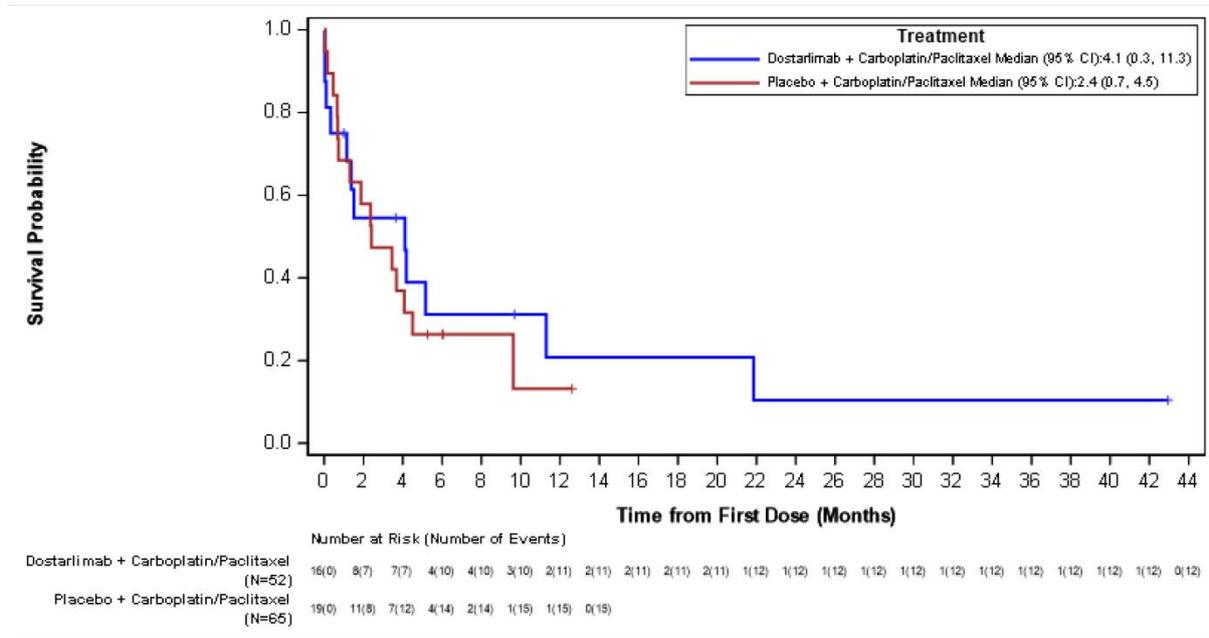


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

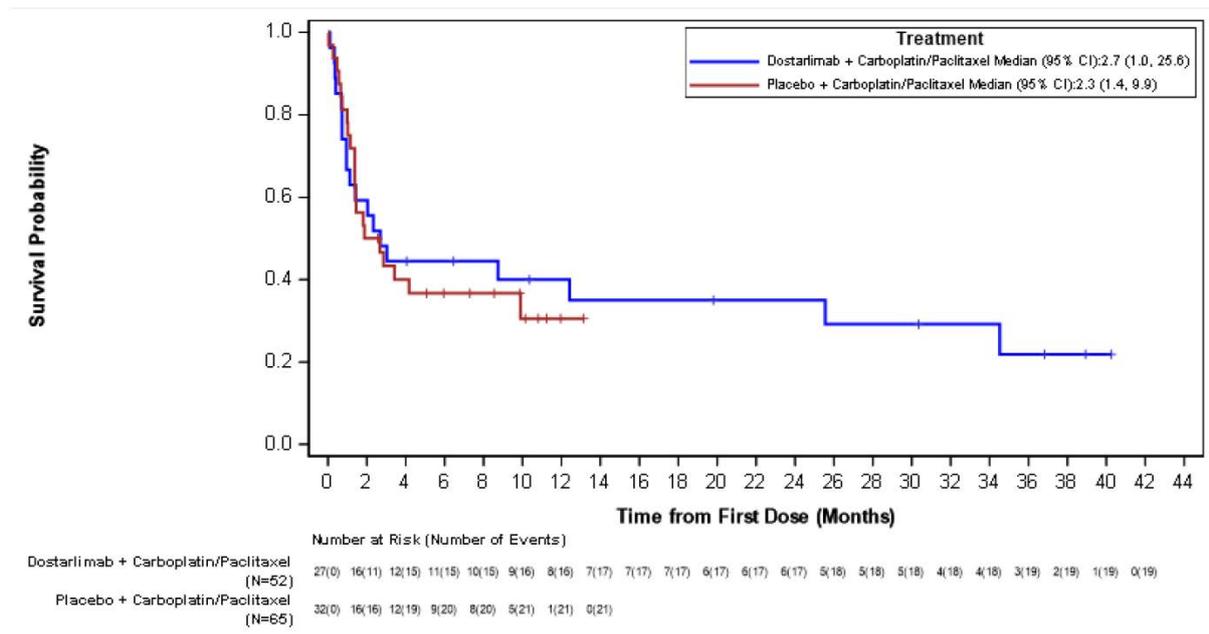


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 22.09.2023)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC^b		
PT^b		
RUBY		
Gesamtrate UEs	52 (100)	65 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (88,5)	55 (84,6)
Übelkeit	30 (57,7)	30 (46,2)
Diarrhö	21 (40,4)	21 (32,3)
Obstipation	15 (28,8)	23 (35,4)
Erbrechen	14 (26,9)	14 (21,5)
Abdominalschmerzen	8 (15,4)	14 (21,5)
Schmerzen Oberbauch	5 (9,6)	5 (7,7)
Dyspepsie	5 (9,6)	5 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	46 (88,5)	44 (67,7)
Alopezie	30 (57,7)	39 (60,0)
Ausschlag	15 (28,8)	11 (16,9)
Juckreiz	9 (17,3)	6 (9,2)
Trockene Haut	5 (9,6)	5 (7,7)
Makulopapulöser Ausschlag	8 (15,4)	2 (3,1)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (71,2)	49 (75,4)
Fatigue	26 (50,0)	37 (56,9)
Asthenie	7 (13,5)	12 (18,5)
Peripheres Ödem	6 (11,5)	10 (15,4)
Fieber	7 (13,5)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	41 (78,8)	51 (78,5)
Periphere Neuropathie	22 (42,3)	29 (44,6)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (23,1)	12 (18,5)
Kopfschmerzen	8 (15,4)	12 (18,5)
Schwindelgefühl	4 (7,7)	12 (18,5)
Geschmacksveränderung	3 (5,8)	7 (10,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (69,2)	44 (67,7)
Arthralgie	24 (46,2)	26 (40,0)
Myalgie	13 (25,0)	17 (26,2)
Schmerzen in einer Extremität	7 (13,5)	11 (16,9)
Rückenschmerzen	6 (11,5)	9 (13,8)
Knochenschmerzen	6 (11,5)	6 (9,2)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	25 (48,1)	44 (67,7)
Anämie	18 (34,6)	34 (52,3)
Neutropenie	11 (21,2)	11 (16,9)
Thrombozytopenie	5 (9,6)	11 (16,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (55,8)	41 (63,1)
Hypomagnesiämie	11 (21,2)	19 (29,2)
Verminderter Appetit	9 (17,3)	13 (20,0)
Hypokaliämie	8 (15,4)	11 (16,9)
Hyperglykämie	4 (7,7)	8 (12,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (42,3)	31 (47,7)
Dyspnoe	7 (13,5)	19 (29,2)
Husten	8 (15,4)	5 (7,7)
Lungenembolie	4 (7,7)	7 (10,8)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Untersuchungen	30 (57,7)	33 (50,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (9,6)	15 (23,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (7,7)	13 (20,0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	6 (11,5)	7 (10,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (11,5)	4 (6,2)
Kreatinin im Blut erhöht	5 (9,6)	5 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (57,7)	31 (47,7)
Harnwegsinfektion	4 (7,7)	16 (24,6)
COVID-19	7 (13,5)	6 (9,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (32,7)	18 (27,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	8 (15,4)	10 (15,4)
Gefäßerkrankungen	15 (28,8)	23 (35,4)
Hypertonie	11 (21,2)	7 (10,8)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (32,7)	16 (24,6)
Schlaflosigkeit	9 (17,3)	8 (12,3)
Depression	5 (9,6)	6 (9,2)
Endokrine Erkrankungen	12 (23,1)	5 (7,7)
Hypothyreose	11 (21,2)	4 (6,2)
Augenerkrankungen	9 (17,3)	13 (20,0)
verschwommenes Sehen	5 (9,6)	5 (7,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (21,2)	13 (20,0)
vaginale Blutungen	2 (3,8)	7 (10,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (21,2)	14 (21,5)
Herzerkrankungen	6 (11,5)	6 (9,2)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (15,4)	5 (7,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Gesamtrate SUEs	17 (32,7)	21 (32,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,6)	7 (10,8)
Harnwegsinfektion	0 (0)	4 (6,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (7,7)	5 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	3 (5,8)	4 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,8)	3 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,9)	4 (6,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,8)	1 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,8)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	39 (75,0)	43 (66,2)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	17 (32,7)	25 (38,5)
Anämie	8 (15,4)	14 (21,5)
Neutropenie	9 (17,3)	8 (12,3)
Thrombozytopenie	1 (1,9)	4 (6,2)
Untersuchungen	12 (23,1)	19 (29,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (7,7)	12 (18,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (3,8)	8 (12,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	3 (5,8)	6 (9,2)
Lipase erhöht	3 (5,8)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	6 (11,5)	5 (7,7)
Hypertonie	5 (9,6)	4 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (11,5)	10 (15,4)
Hypokaliämie	3 (5,8)	4 (6,2)
Hyponatriämie	3 (5,8)	2 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,8)	7 (10,8)
Asthenie	2 (3,8)	4 (6,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	7 (13,5)	9 (13,8)
Abdominal- schmerzen	1 (1,9)	4 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,8)	4 (6,2)
Lungenembolie	2 (3,8)	4 (6,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,6)	9 (13,8)
Harnwegsinfektion	0 (0)	4 (6,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (9,6)	1 (1,5)
Ausschlag	3 (5,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,7)	6 (9,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,8)	1 (1,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC ^b PT ^b		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC ^b PT ^b		
RUBY		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	10 (19,2)	11 (16,9)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	5 (7,7)
Periphere Neuropathie	0 (0)	4 (6,2)
Zerebrovaskulärer Unfall	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	1 (1,9)	2 (3,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	2 (3,1)
Myelosuppression	1 (1,9)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,9)	0 (0)
Erschöpfung	1 (1,9)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,9)	1 (1,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,9)	1 (1,5)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,5)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,5)
Augenerkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Keratitis	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,9)	0 (0)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,9)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,9)	0 (0)

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,5)
Peritonitis	0 (0)	1 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (3,8)	0 (0)
Arthralgie	1 (1,9)	0 (0)
Muskelschwäche	1 (1,9)	0 (0)
Polymyalgia rheumatica	1 (1,9)	0 (0)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,5)
Myelodysplastisches Syndrom	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorganes und der Brustdrüse	0 (0)	1 (1,5)
Vaginale Blutung	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,9)	0 (0)
Ausschlag, makulopapulös	1 (1,9)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 13: Kategorien immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b		
Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	39 (75,0)	26 (40,0)
Hypersensitivität	13 (25,0)	12 (18,5)
Nicht-Hypersensitivität	36 (69,2)	18 (27,7)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	10 (19,2)	10 (15,4)
Endokrinopathie	12 (23,1)	3 (4,6)
Unerwünschte Hautreaktionen	14 (26,9)	2 (3,1)
Lebererkrankungen	6 (11,5)	1 (1,5)
Gastrointestinalbereich	1 (1,9)	4 (6,2)
Pankreatitis	2 (3,8)	0 (0)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs		
b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Kategorien immunvermittelte SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b		
Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	3 (5,8)	2 (3,1)
Hypersensitivität	0 (0)	0 (0)
Nicht-Hypersensitivität	3 (5,8)	2 (3,1)
Endokrinopathie	1 (1,9)	0 (0)
Gastrointestinalbereich	0 (0)	2 (3,1)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Kategorien immunvermittelte schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich:
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b		
Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	12 (23,1)	0 (0)
Hypersensitivität	0 (0)	0 (0)
Nicht-Hypersensitivität	12 (23,1)	0 (0)
Unerwünschte Hautreaktionen	5 (9,6)	0 (0)
Endokrinopathie	2 (3,8)	0 (0)
Gastrointestinalbereich	1 (1,9)	0 (0)
Lebererkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	2 (3,8)	0 (0)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs		
b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	
RUBY							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	49	33,9 (25,2)	-1,4 (2,4)	61	35,1 (27,7)	7,3 (2,3)	-8,8 [-15,3; -2,3]; 0,009 SMD: -0,50 [-0,88; -0,12]
Übelkeit und Erbrechen	49	7,9 (18,1)	-0,4 (1,3)	61	9,0 (20,3)	3,0 (1,3)	-3,4 [-7,2; 0,3]; 0,072
Schmerzen	49	32,3 (27,3)	-4,1 (2,7)	62	32,3 (32,1)	5,7 (2,6)	-9,7 [-17,1; -2,4]; 0,010 SMD: -0,49 [-0,87; -0,11]
Dyspnoe	49	10,4 (19,4)	0,7 (2,3)	61	15,8 (24,6)	9,4 (2,2)	-8,8 [-15,2; -2,4]; 0,007 SMD: -0,52 [-0,90; -0,13]
Schlaflosigkeit	48	30,6 (28,5)	-6,6 (2,9)	62	37,4 (35,4)	2,1 (2,7)	-8,6 [-16,4; -0,8]; 0,030 SMD: -0,41 [-0,79; -0,03]
Appetitverlust	49	19,6 (30,0)	-4,8 (2,5)	60	20,9 (29,7)	2,0 (2,4)	-6,8 [-13,6; -0,0]; 0,049 SMD: -0,37 [-0,76; 0,01]
Verstopfung	48	17,2 (22,5)	-6,6 (2,1)	61	19,0 (26,6)	-0,8 (2,1)	-5,8 [-11,6; -0,0]; 0,048 SMD: -0,38 [-0,76; 0,01]
Diarrhö	49	8,4 (16,0)	2,6 (1,9)	62	10,9 (21,4)	3,6 (1,9)	-1,0 [-6,3; 4,3]; 0,701

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24) ^c							
Lymphödem	49	15,4 (25,7)	2,5 (2,4)	62	16,5 (25,6)	12,2 (2,3)	-9,7 [-16,3; -3,1]; 0,004 SMD: -0,55 [-0,93; -0,17]
urologische Symptome	49	22,2 (20,0)	-5,7 (1,9)	61	20,3 (20,2)	-0,5 (1,7)	-5,1 [-10,0; -0,3]; 0,039 SMD: -0,38 [-0,76; 0,0]
gastrointestinale Symptome	49	14,5 (12,0)	-2,8 (1,7)	61	14,8 (16,1)	0,6 (1,6)	-3,3 [-7,9; 1,2]; 0,151
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d						
Rücken- und Beckenschmerzen	49	35,3 (31,0)	-10,0 (2,9)	59	36,5 (32,7)	-2,0 (2,9)	-7,9 [-16,0; 0,2]; 0,055
Kribbel- / Taubheitsgefühl	49	9,1 (18,9)	29,1 (3,6)	59	14,2 (25,4)	34,2 (3,5)	-5,1 [-15,1; 4,9]; 0,316
muskulärer Schmerz	49	15,0 (23,4)	17,5 (3,0)	61	21,1 (28,3)	17,5 (2,9)	0,0 [-8,2; 8,2]; 0,998
Haarausfall	49	2,6 (14,7)	23,3 (2,7)	61	4,7 (15,6)	23,5 (2,7)	-0,2 [-7,7; 7,3]; 0,957
Geschmacks- veränderung	49	8,5 (21,0)	4,5 (2,4)	61	7,9 (19,6)	9,3 (2,3)	-4,8 [-11,4; 1,8]; 0,151
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	48	74,4 (22,6)	5,1 (2,1)	61	78,0 (20,0)	-2,6 (1,9)	7,7 [2,1; 13,4]; 0,008 SMD: 0,51 [0,13; 0,90]

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^e							
globaler Gesundheitsstatus	49	66,7 (25,9)	3,7 (2,1)	62	67,3 (23,9)	-6,9 (1,9)	10,6 [5,0; 16,2]; < 0,001 SMD: 0,71 [0,32, 1,09]
körperliche Funktion	48	74,9 (21,8)	0,3 (2,2)	62	69,1 (23,3)	-6,5 (2,1)	6,8 [0,9; 12,8]; 0,025 SMD: 0,42 [0,04; 0,81]
Rollenfunktion	49	66,6 (32,2)	4,5 (3,0)	62	72,9 (32,2)	-5,9 (2,9)	10,5 [2,2; 18,8]; 0,014 SMD: 0,47 [0,09; 0,85]
emotionale Funktion	49	75,9 (18,1)	4,9 (2,3)	61	75,9 (20,1)	0,3 (2,2)	4,6 [-1,7; 11,0]; 0,149
kognitive Funktion	49	86,3 (20,7)	-3,3 (2,3)	62	88,0 (19,3)	-7,9 (2,2)	4,6 [-1,7; 10,8]; 0,148
soziale Funktion	49	74,5 (30,3)	3,3 (2,8)	61	80,2 (27,2)	-5,9 (2,6)	9,2 [1,6; 16,9]; 0,018 SMD: 0,46 [0,08; 0,84]
EORTC QLQ-EN24							
sexuelles Interesse ^e	49	7,1 (15,3)	2,1 (1,8)	59	11,4 (18,1)	-1,3 (1,7)	3,4 [-1,4; 8,2]; 0,163
sexuelle Aktivität ^e	49	4,5 (11,5)	2,9 (1,4)	56	2,8 (9,3)	2,0 (1,4)	0,9 [-2,9; 4,8]; 0,629
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f						
negatives Körperbild ^{c, g}	49	11,4 (17,8)	6,3 (2,9)	62	12,8 (22,4)	5,6 (2,7)	0,7 [-7,2; 8,6]; 0,863

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b (SE)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Behandlung, Zeitpunkt und der Interaktion von Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte, den Wert zu Baseline und die Interaktion von Wert zu Baseline und Zeitpunkt als Kovariate.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. 86 % der Patientinnen gingen nicht in die Analyse ein.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. 87 % der Patientinnen gingen nicht in die Analyse ein.</p> <p>g. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Anhang E Forest Plots zu eigenen Berechnungen

Dostarlimab+CP vs. Placebo+CP
schwere UEs

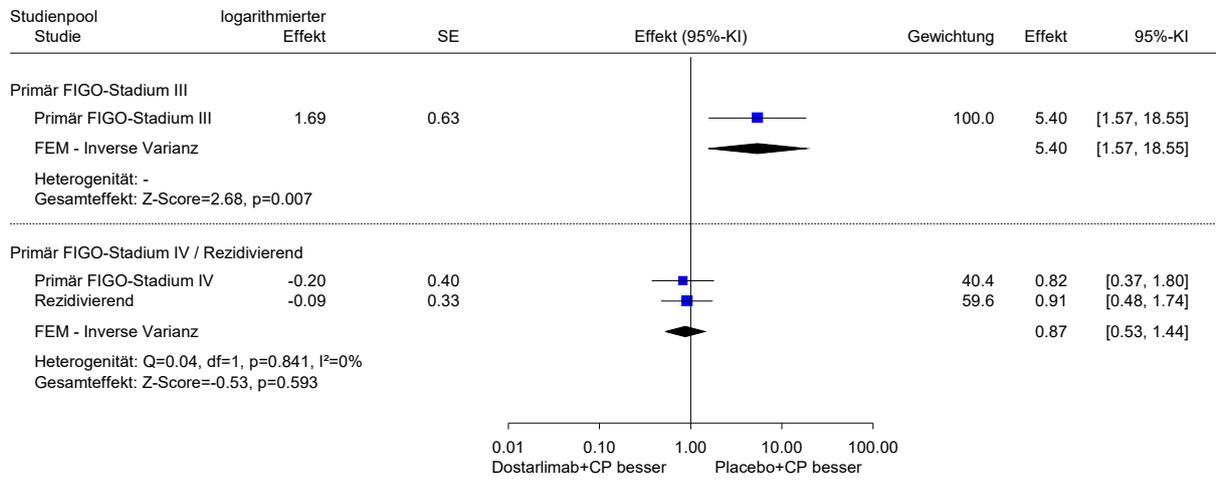


Abbildung 43: Subgruppenanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend