



IQWiG-Berichte – Nr. 1199

**Dostarlimab
(Endometriumkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-84
Version: 1.0
Stand: 13.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-84

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Dostarlimab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Dostarlimab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	21
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6 Versorgungsanteile	26
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	27
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	27
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27

4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5	Literatur	34
Anhang A	Suchstrategien.....	38
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab.....	3
Tabelle 3: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab.....	6
Tabelle 5: Vom pU eingeschlossene Studien.....	8
Tabelle 6: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 7: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDI	Health Data Insight
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IPD	individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MMR	Mismatch-Reparatur
MS	Mikrosatelliten
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NCRAS	National Cancer Registration and Analysis Service
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dostarlimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.06.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dostarlimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.06.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und vorgelegte Vergleiche des pU

Zu Dostarlimab schließt der pU die noch laufende, 1-armige Studie GARNET ein, in der Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit progredienter Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie untersucht wird. Abhängig vom Mismatch-Reparatur(MMR) /

Mikrosatelliten(MS)-Status wurden diese Patientinnen in 2 Kohorten unterteilt (Kohorte A1: dMMR / MSI-H, Kohorte A2: MMR-Kompetenz / Mikrosatellitenstabilität [MSS]).

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 6 Studien, darunter 2 RCTs (ZoptEC, IXAMPLE2) und 4 retrospektive Studien (Julius 2013, Makker 2013, Mazgani 2008, Rubinstein 2019). Darüber hinaus legt der pU Daten der englischen Registerstudie 216960 vor. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Studie, die der pU unter Verwendung von Daten, die durch den National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) zur Verfügung standen, durchgeführt hat.

Der pU vergleicht jeweils die Ergebnisse der Kohorte A1 (dMMR / MSI-H) aus der Studie GARNET mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den verschiedenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist darin begründet, dass für alle Studien, die der pU für den Vergleich mit der Dostarlimabstudie heranzieht, die Angaben zum MMR / MS-Status der Patientinnen fehlen und somit die Ähnlichkeit der Patientinnen mit denen in der Studie GARNET nicht untersucht werden kann. Darüber hinaus gilt für alle vom pU vorgelegten Vergleiche, dass entweder die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (Studien ZoptEC, IXAMPLE2, Registerstudie 216960) und / oder die Analysemethodik nicht adäquat ist (GARNET vs. jeweils IXAMPLE2 / Julius 2013 / Makker 2013 / Mazgani 2008 / Rubinstein 2019 / Registerstudie 216960). Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Dostarlimab bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dostarlimab.

Tabelle 3: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dostarlimab (Stand zum 17.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Dostarlimab (letzte Suche am 16.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dostarlimab (letzte Suche am 16.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dostarlimab (letzte Suche am 16.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.03.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.03.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dostarlimab (letzte Suche am 07.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Dostarlimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Im Hinblick auf die Patientenpopulation gibt der pU an, den dMMR / MSI-H-Status bei der Selektion von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unberücksichtigt zu lassen.

Aufseiten der Intervention identifiziert der pU ausschließlich die 1-armige Studie GARNET, sodass ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Der pU legt daher Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Allerdings ist die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund: Der pU berücksichtigt nicht alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So berücksichtigt er Best supportive Care (BSC) sowohl in der bibliografischen Recherche als auch in der Suche in Studienregistern nicht, darüber hinaus ist Cisplatin in der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register nicht berücksichtigt.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche, potenziell relevante Studie zu Dostarlimab identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dostarlimab für die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studienpool des pU

Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Vom pU eingeschlossene Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Angaben zum MMR / MS-Status	Interventionen	Vom pU verwendete Patientendaten	Methodik des vom pU durchgeführten Vergleichs
Studie mit Dostarlimab						
GARNET	1-armig	Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, mit progredienter Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie	ja	Dostarlimab	IPD	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
ZoptEC	RCT	Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung nach einer Chemotherapie mit einem Platin und einem Taxan progredient ist	k. A.	Zoptarelin Doxorubicin vs. Doxorubicin ^a	IPD	IPTW
IXAMPLE2	RCT	Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie progredient ist	k. A.	Ixabepilon vs. Paclitaxel oder Doxorubicin ^a	aggregierte Daten	MAIC
Julius 2013	retrospektive Analyse von Patientendaten	Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, nach Vorbehandlung mit Chemotherapie	k. A.	pegyliertes liposomales Doxorubicin ^b	aggregierte Daten	MAIC
Makker 2013	retrospektive Analyse von Patientendaten	Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem Endometriumkarzinom, nach Vorbehandlung mit Carboplatin + Paclitaxel	k. A.	Doxorubicin ^b	aggregierte Daten	MAIC
Mazgani 2008	retrospektive Analyse von Patientendaten	Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, nach Vorbehandlung mit Carboplatin + Paclitaxel	k. A.	Carboplatin + Paclitaxel ^b	aggregierte Daten	MAIC
Rubinstein 2019	retrospektive Analyse von Patientendaten	Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, nach Vorbehandlung mit Carboplatin + Paclitaxel	k. A.	Carboplatin + Paclitaxel ^b	aggregierte Daten	MAIC
englische Registerstudie 216960 ^c (NCRAS)	retrospektive Analyse von Patientendaten ^d	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie	k. A.	mehrere ^e	aggregierte Daten	MAIC

Tabelle 5: Vom pU eingeschlossene Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Angaben zum MMR / MS-Status	Interventionen	Vom pU verwendete Patientendaten	Methodik des vom pU durchgeführten Vergleichs
<p>a. Zum Vergleich gegenüber Dostarlimab berücksichtigt der pU den Doxorubicin-Arm (ZoptEC) bzw. den Paclitaxel / Doxorubicin-Arm (IXAMPLE2).</p> <p>b. Behandlungsort / -zeitraum: UTMDACC (USA) / 1996 bis 2006 (Julius 2013), MSKCC (USA) / 1995 bis 2009 (Makker 2013), British Columbia Cancer Agency Zentren (Kanada) / 1995 bis 2007 (Mazgani 2008), MSKCC (USA) / 2000 bis 2014 (Rubinstein 2019).</p> <p>c. Der pU führt in Modul 4 A des Dossiers folgende Studiennummer an: 217216. Diese bezieht sich jedoch auf das Studienprotokoll zu dem durchgeführten Vergleich und nicht auf die zugrunde liegende Registerstudie.</p> <p>d. Studie des pU in Kollaboration mit Health Data Insight (HDI) unter Verwendung von Daten, die durch den NCRAS zur Verfügung standen. Ziel der Studie war es Patientencharakteristika, Behandlungswege und -ausgang von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in England im Zeitraum von 2013 bis 2018 zu evaluieren und einen historischen Kontrollarm für die Kohorte A1 der GARNET-Studie zu generieren.</p> <p>e. In Modul 3 A, Tabelle 3-1 macht der pU Angaben zu 884 von 999 betrachteten Patientinnen. Demnach haben 168 (16,8 %) Doxorubicin, 279 (27,9 %) Carboplatin + Paclitaxel, 153 (15,3 %) Carboplatin + Doxorubicin, 116 (11,6 %) Paclitaxel, 93 (9,3 %) Carboplatin, 49 (4,9 %) Cisplatin + Doxorubicin, 24 (2,4 %) Cisplatin und 2 (0,2 %) eine endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat) erhalten. Für 115 (11,5 %) Patientinnen liegen keine Angaben zu erhaltenen Therapien vor.</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; MAIC: Matching-adjusted indirect Comparison; MMR: Mismatch-Reparatur; MS: Mikrosatelliten; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NCRAS: National Cancer Registration and Analysis Service; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UTMDACC: Anderson Cancer Center der Universität Texas M. D.</p>						

Studie mit Dostarlimab: GARNET

Die Studie GARNET ist eine noch laufende, 1-armige Studie, in der Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit progredienter Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie untersucht wird [3]. Abhängig vom Mismatch-Reparatur(MMR) / Mikrosatelliten(MS)-Status wurden diese Patientinnen in 2 Kohorten unterteilt (Kohorte A1: dMMR / MSI-H, Kohorte A2: MMR-Kompetenz / Mikrosatellitenstabilität [MSS]).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 6 Studien, darunter 2 RCTs (ZoptEC [4], IXAMPLE2 [5]) und 4 retrospektive Studien (Julius 2013 [6], Makker 2013 [7], Mazgani 2008 [8], Rubinstein 2019 [9]) (zu Details siehe Tabelle 5).

Darüber hinaus legt der pU Daten der englischen Registerstudie 216960 vor. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Studie, die der pU in Kollaboration mit Health Data Insight (HDI) unter Verwendung von Daten, die durch den National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) zur Verfügung standen, durchgeführt hat. Ziel der Studie des pU war es Patientencharakteristika, Behandlungswege und Erkrankungsverläufe von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in England im Zeitraum von 2013 bis 2018 zu evaluieren und einen historischen Kontrollarm für die Kohorte A1 der GARNET-Studie zu generieren.

Vom pU vorgelegte Vergleiche

Der pU vergleicht jeweils die Ergebnisse der Kohorte A1 (dMMR / MSI-H) aus der Studie GARNET mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den verschiedenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vergleiche basieren jeweils auf 3 separaten Studienprotokollen (GARNET vs. ZoptEC, GARNET vs. jeweils IXAMPLE2 / Julius 2013 / Makker 2013 / Mazgani 2008 / Rubinstein 2019 und GARNET vs. Registerstudie 216960). Zum Vergleich der Daten aus der Studie GARNET gegenüber der Registerstudie 216960 gibt der pU in Modul 4 A, Anhang 4 E an, dass das Protokoll ursprünglich für den britischen Health Technology Assessment (HTA)-Antrag für Dostarlimab aufgesetzt wurde. Insgesamt legt der pU somit 7 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Je nach Datenverfügbarkeit (individuelle Patientendaten [IPD] vs. aggregierte Daten) basieren die vom pU vorgelegten Vergleiche auf einer Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Analyse oder auf einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse (siehe Tabelle 5).

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Angaben zum MMR / MS-Status in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dostarlimab ist für Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Vortherapie zugelassen, deren Tumor eine dMMR oder MSI-H aufweist. Entsprechend berücksichtigt der pU in seinen Analysen aus der Studie

GARNET nur die Kohorte A1, in die Patientinnen mit dMMR / MSI-H eingeschlossen wurden. Bei der Studienselektion zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU hingegen an, den MMR / MS-Status der Patientinnen nicht zu berücksichtigen, da er in Studien nur selten bestimmt und in der Versorgung bisher nicht routinemäßig erhoben worden sei. Zudem würden Übersichtsarbeiten und Studien ein heterogenes Bild bezüglich des prognostischen Werts des dMMR / MSI-H-Status zeigen [10-12].

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der MMR / MS-Status ist ein relevantes Kriterium für die Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen. Dies geht beispielsweise aus einem Vergleich der in die Studie GARNET eingeschlossenen Patientenpopulationen hervor. In die Studie wurden sowohl Endometriumkarzinom-Patientinnen mit dMMR / MSI-H (Kohorte A1) als auch mit MMR-Kompetenz / MSS (Kohorte A2) eingeschlossen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in den Krankheitscharakteristika der Patientinnen zwischen den beiden Populationen. So überwiegen in Kohorte A1 (dMMR / MSI-H) mit einem Anteil von 66 % endometrioides Typ-I-Karzinome und in Kohorte A2 (MMR-Kompetenz / MSS) mit einem Anteil von 77 % hingegen nicht endometrioides Typ-II-Karzinome. Für Typ-I und Typ-II Karzinome geht man jeweils von unterschiedlichen Pathogenesemechanismen und Prognosen aus [13].

Auch ergab eine vom pU durchgeführte Befragung von Onkologen, dass es sich beim MMR / MS-Status an sich, neben weiteren Merkmalen wie beispielsweise der Histologie, um einen relevanten prognostischen Faktor beim Endometriumkarzinom handelt. Dies geht auch aus der aktuellen europäischen Konsensusleitlinie zum Endometriumkarzinom hervor, die entsprechend eine molekulare Klassifikation bei allen Endometriumkarzinomen empfiehlt [14].

Da für keine der Studien, die der pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, Angaben zum MMR / MS-Status der Patientinnen vorliegen, kann die Ähnlichkeit der Studienpopulationen für keinen der vom pU vorgelegten Vergleiche untersucht werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt, worunter folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat
 - Megestrolacetat
- systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - Carboplatin + Paclitaxel
- BSC

In den beiden interventionellen Studien ZoptEC und IXAMPLE2 war die Therapiewahl im Vergleichsarm beschränkt auf Doxorubicin (ZoptEC) bzw. auf Doxorubicin oder Paclitaxel (IXAMPLE2, siehe auch Tabelle 5). Da in den beiden Studien keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der vom G-BA benannten Therapieoptionen angeboten wurde, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie somit jeweils nicht umgesetzt.

In den vom pU identifizierten retrospektiven Studien wurden Patientinnen eingeschlossen, die zur Behandlung des rezidivierenden Endometriumkarzinoms Doxorubicin (Julius 2013, Makker 2013) bzw. Carboplatin + Paclitaxel (Mazgani 2008, Rubinstein 2019) erhalten hatten. Für diese Studien ist anzunehmen, dass die analysierten Patientendaten einem Behandlungsalltag entstammen, dem eine freie Therapiewahl nach ärztlichem Ermessen und unter Verfügbarkeit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde liegt. Für diese Studien wird daher von einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Für die Registerstudie 216960 lässt sich aus den Angaben in Modul 3 A des Dossiers des pU entnehmen, dass 36 % der Patientinnen eine Therapie erhielten, die nicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist (Carboplatin + Doxorubicin oder Paclitaxel-Monotherapie oder Carboplatin-Monotherapie). Die vom pU vorgelegten Angaben umfassen zudem nur 884 der 999 in der Registerstudie betrachteten Patientinnen, sodass für 115 (11,5 %) Patientinnen keine Angaben zu den verabreichten Therapien vorliegen und somit unklar ist, ob diese Patientinnen eine Therapie erhielten, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Darüber hinaus macht der pU in Modul 3 A und in Modul 5 diskrepante Angaben. In Modul 5 liegen lediglich Angaben zu den beiden häufigsten Therapieformen vor. Abweichend von den Angaben in Modul 3 A haben demnach 321 (32 %) statt 279 (28 %) Patientinnen Carboplatin + Paclitaxel und 220 (22 %) statt 116 (12 %) Patientinnen eine Paclitaxel-Monotherapie erhalten. Warum die Angaben voneinander abweichen geht aus dem Dossier nicht hervor. Für die Registerstudie 216960 kann somit nicht von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen werden.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Bis auf die Studie ZoptEC liegen dem pU aufseiten der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich aggregierte Daten vor. Die vom pU zu diesen Studien vorgelegten Vergleiche mit der Dostarlimabstudie GARNET basieren jeweils auf MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [15]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von IPD durchgeführt werden [16]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Unabhängig von der fehlenden Berücksichtigung des MMR / MS-Status sowie der Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU vorgelegten Studien, sind somit alle

Vergleiche, die der pU auf Basis von MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator durchführt, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab geeignet.

Für den Vergleich der Studie GARNET gegenüber Daten der Registerstudie 216960 legt der pU neben der MAIC-Analyse zusätzlich Ergebnisse ohne Adjustierung als Sensitivitätsanalyse vor. Unabhängig von der fehlenden Berücksichtigung des MMR / MS-Status sowie der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die beobachteten Effekte (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G) nicht groß genug, dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten [15].

Für die Studie ZoptEC liegen dem pU die IPD vor. Für den Vergleich mit der Studie GARNET legt der pU eine IPTW-Analyse vor, bei der die Confounderadjustierung unter Verwendung der IPD durchgeführt wird. Die Studie ZoptEC ist jedoch nicht für die Bewertung relevant, da keine Angaben zum MMR / MS-Status der Patientinnen vorliegen und die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt wurde (siehe oben). Unabhängig davon ist zu der IPTW-Analyse anzumerken, dass der pU wesentliche Bestandteile der methodischen Umsetzung wie Positivität, Überlappung und Balanciertheit [16] nicht in Modul 4 A des Dossiers adressiert.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist darin begründet, dass für alle Studien, die der pU für den Vergleich mit der Dostarlimabstudie heranzieht, die Angaben zum MMR / MS-Status der Patientinnen fehlen und somit die Ähnlichkeit der Patientinnen mit denen in der Studie GARNET nicht untersucht werden kann. Darüber hinaus gilt für alle vom pU vorgelegten Vergleiche, dass entweder die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und / oder die Analysemethodik nicht adäquat ist.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Dostarlimab bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dostarlimab für diese Patientinnen nicht belegt.

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich erheblichen aber mindestens beträchtlichen, Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Endometriumkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

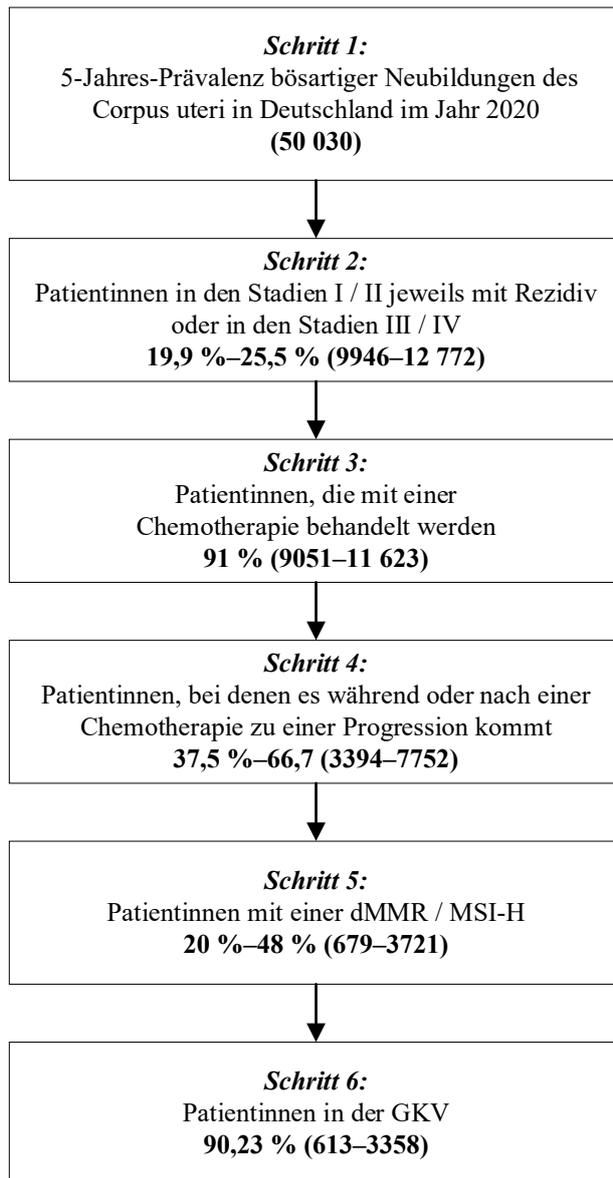
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [17]. Demnach ist Dostarlimab angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass im Anwendungsgebiet aktuell keine zielgerichteten und zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Er sieht einen erheblichen, ungedeckten medizinischen Bedarf, der sich seinen Angaben zufolge in der geringen Anzahl klinischer Untersuchungen und in einer sehr schlechten Prognose für die Patientinnen zeigt.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend detailliert beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri in Deutschland im Jahr 2020

Der pU erläutert, dass spezifisch für das Endometriumkarzinom mit Diagnosecode C54.1 (Bösartige Neubildung: Endometrium) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), keine Daten für Deutschland vorliegen. Er nimmt daher eine Annäherung anhand der verfügbaren Angaben zu der Oberkategorie C54 (Bösartige Neubildung des Corpus uteri) gemäß ICD-10 vor.

Als Ausgangsbasis zieht der pU eine Auswertung aus der Datenbank Global Cancer Observatory der International Agency for Research on Cancer heran, in der epidemiologische Kennzahlen zu mehreren malignen Erkrankungen in Deutschland für das Jahr 2020 ausgewiesen sind [18]. Der herangezogenen Auswertung [18] ist zu entnehmen, dass die Prävalenz unter Verwendung der geschlechts-, orts- und altersspezifischen Inzidenz zu 1-, 3- und 5-Jahres-Prävalenzverhältnissen aus nordischen Ländern für den Zeitraum der Jahre 2006 bis 2015 sowie anschließender Skalierung mit den Verhältnissen des Human Development Index berechnet wurde. Dieser Datenquelle entnimmt er eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz der bösartigen Neubildung des Corpus uteri von 50 030 Patientinnen (alle Altersgruppen) in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen in den Stadien I / II jeweils mit Rezidiv oder in den Stadien III / IV

Der pU operationalisiert das rezidivierende oder fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Stadien I / II jeweils mit Rezidiv oder Stadien III / IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Das frühe Endometriumkarzinom setzt der pU mit den Stadien I und II gemäß FIGO gleich.

Er zieht eine Publikation von Huijgens und Mertens aus dem Jahr 2013 [19] heran. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 209 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die in 1 Klinikum in den Niederlanden zwischen den Jahren 2002 und 2010 operiert wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Der pU entnimmt der Publikation Anteilswerte des Endometriumkarzinoms der Stadien III / IV bzw. I / II bei Diagnose von 14,4 % bzw. 85,6 %.

Zudem gibt der pU eine Anteilsspanne an Rezidiven in frühen Stadien von 6,4 % bis 13 % an. Er verweist dafür auf die bereits herangezogene Publikation von Huijgens und Mertens [19] sowie auf 2 weitere Publikationen:

- eine systematische Übersichtsarbeit von Fung-Kee-Fung et al. aus dem Jahr 2006 [20], die insbesondere über gepoolte Daten von 12 retrospektiven, nicht vergleichenden Studien mit ausgewerteter Nachbeobachtung berichtet, und
- eine retrospektive Analyse von Odagiri et al. aus dem Jahr 2011 [21] über 35 Patientinnen mit rezidiviertem Endometriumkarzinom, die zwischen 1995 und 2008 eine Operation und adjuvante Chemotherapie in 1 Universitätsklinikum in Japan erhielten und vollständige Daten der Nachbeobachtung (mediane Zeit: 41 Monate nach Operation) aufwiesen.

Durch Multiplikation der Anteilsspanne an Rezidiven (6,4 % bis 13 %) mit dem Anteil der Stadien I / II (85,6 %) und anschließender Summierung mit dem Anteil der Stadien III / IV (14,4 %) ermittelt der pU 19,9 % bis 25,5 % an Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

Der pU multipliziert die oben angegebene Spanne mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden

Für diejenigen Patientinnen, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, setzt der pU einen Anteilswert von 91 % an und verweist auf eine Publikation von Parker et al. aus dem Jahr 2020 [22]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung einer US-amerikanischen Umfrage u. a. zum Praxisverhalten bei der Behandlung des endometrioiden Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Auswertung basiert auf Daten von 187 Rückläufen (12 %) der insgesamt 1531 befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology (Fachgesellschaft für gynäkologische Onkologie). Den Angaben ist zu entnehmen, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 91 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet.

Der pU multipliziert den Anteilswert von 91 % mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt

Der pU veranschlagt eine Anteilsspanne von 37,5 % bis 66,7 % in diesem Schritt und multipliziert diese mit dem Ergebnis aus Schritt 3. Beide Anteilswerte entsprechen den ausgewiesenen Rezidivraten für das Stadium III bzw. IV gemäß FIGO in der bereits in Schritt 2 herangezogenen Publikation von Huijgens und Mertens [19].

Schritt 5: Patientinnen mit einer dMMR / MSI-H

Der pU zitiert insgesamt 5 Quellen, denen er für Patientinnen mit Endometriumkarzinom Anteilswerte zwischen 20 % und 40 % für das Vorliegen einer MSI-H [23-25] sowie Anteilswerte zwischen 25 % und 48 % für eine dMMR [24-27] entnimmt.

Der pU veranschlagt die daraus ableitbare größtmögliche Anteilsspanne von 20 % bis 48 %. Die Anteilswerte, die die untere bzw. obere Grenze bilden, ergeben sich aus

- einer Übersichtsarbeit von Bouchez et al. aus dem Jahr 2019 [23], in der angegeben ist, dass MSI-H bei endometrioiden Formen des Endometriumkarzinoms je nach Fall 20 % bis 40 % ausmachen, und
- einer Auswertung von Fountzilias et al. aus dem Jahr 2019 [26], in der 80 von 167 Patientinnen mit Endometriumkarzinom der Stadien I bis III und einem Diagnosezeitraum von 1990 bis 2012 eine dMMR aufweisen, sodass sich daraus ein Anteil von 47,9 % ergibt.

Der pU multipliziert die oben angegebene Spanne (20 % bis 48 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den weiblichen Betroffenen von 90,23 % [28,29] ermittelt der pU eine Anzahl von 613 bis 3358 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri in Deutschland im Jahr 2020

Wie vom pU selbst angegeben, handelt es sich bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54.1), sondern übergreifend um Daten der Oberkategorie C54 gemäß ICD-10.

Dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) ist für das Jahr 2017 eine 5-Jahres-Prävalenz von 43 062 Patientinnen in Deutschland zu entnehmen (Stand: 16.03.2021) [30]. Im Abgleich mit den vom pU herangezogenen Daten liegen die Angaben des RKI abweichend niedriger – und das, obwohl das RKI die ICD-10-Codes C54 und C55 (Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) in der Kategorie Gebärmutterkörper zusammenfassend ausweist.

Andererseits werden durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz des Corpus uteri (Angabe des pU: 50 030 Patientinnen [18]) diejenigen Patientinnen nicht berücksichtigt, bei denen das Endometriumkarzinom vor dem Jahr 2016 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2020 noch leben. Dies wird gestützt durch die vom RKI angegebene 10-Jahres-Prävalenz für bösartige Tumore des Gebärmutterkörpers (83 300 Patientinnen), bei denen es sich meist um endometriale Adenokarzinome handelt [31].

Aufgrund der gegenläufigen Abweichungen ist somit insgesamt von einer Unsicherheit der Ausgangsbasis auszugehen.

Zu Schritt 2: Patientinnen in den Stadien I/II jeweils mit Rezidiv oder in den Stadien III/IV

Die vom pU veranschlagten Anteilswerte entsprechen den Angaben der Publikation [19] zum Zeitpunkt der Diagnose. Der pU wendet diese Anteilswerte, die sich somit auf inzidente Patientinnen beziehen, auf prävalente Patientinnen aus Schritt 1 an. Dies führt zu einer Unsicherheit, da Anteilswerte für prävalente Patientinnen abweichen können.

Zusätzlich ist die vom pU angegebene Anteilsspanne an Rezidiven in frühen Stadien mit Unsicherheit behaftet, da der Anteilswert der oberen Grenze (13 %) nicht ausschließlich Patientinnen des frühen Endometriumkarzinoms berücksichtigt [20]. Zum anderen lässt sich der Anteilswert der unteren Grenze (6,4 %) anhand der vom pU zitierten Datenquellen nicht vollständig nachvollziehen.

Zu Schritt 3: Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden

Es bestehen Unsicherheiten zu dem vom pU in diesem Schritt veranschlagten Anteilswert von 91 %. Die Repräsentativität der Daten ist u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote unklar. Des Weiteren sind der Auswertung – mit Ausnahme von Stadium IV B – keine expliziten Wirkstoffe der Chemotherapie zu entnehmen. Somit ist unklar, ob sich der Anteilswert von 91 % ausschließlich auf eine platinbasierte Chemotherapie gemäß Anwendungsgebiet [17] bezieht. Beispielsweise werden in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks zusätzlich Monotherapien mit u. a. Doxorubicin, Paclitaxel und Docetaxel für die systemische Therapie bei rezidivierendem, metastasiertem oder Hochrisikostadium des Endometriumkarzinoms empfohlen [32].

Zu Schritt 4: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt

Das Vorgehen des pU, jene Anteilswerte als Abschätzung für diejenigen Patientinnen heranzuziehen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt, ist mit Unsicherheit behaftet. Der Publikation lassen sich Hinweise entnehmen, dass nicht alle eingeschlossenen Patientinnen eine adjuvante Therapie bzw. spezifisch eine (platinbasierte) Chemotherapie erhalten haben. Zudem ist der Anteil mit Progression abhängig von der Nachbeobachtungszeit ab platinbasierter Chemotherapie. Es ist unklar, inwieweit die Nachbeobachtungszeit in der Quelle abweicht von der Zeit, die in der prävalenten Patientenpopulation in Deutschland seit der platinbasierten Chemotherapie vergangen ist. Insgesamt ist somit unklar, inwieweit das Patientenkollektiv [19] repräsentativ für die Gesamtheit der Patientinnen ist, deren Endometriumkarzinom während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist [17].

Zu Schritt 5: Patientinnen mit einer dMMR / MSI-H

Die eingeschlossenen Studien zu den Anteilswerten für das Vorliegen einer dMMR / MSI-H sind in ihren untersuchten Populationen teilweise heterogen. Beispielsweise sind den Quellen [23-27] nicht in jedem Fall ein expliziter Bezug auf das rezidivierende oder fortgeschrittene Stadium sowie keine Einschränkung auf eine platinbasierte Chemotherapie zu entnehmen. So ist beispielsweise in der Publikation [26] für den Anteil der oberen Grenze (48 %) angegeben, dass 88 % aller in der Auswertung untersuchten Patientinnen mit Endometriumkarzinom keine Chemotherapie erhielten. Ferner lässt sich der Anteil der unteren Grenze (20 %) in der weiterführenden Quellenangabe, auf die in der vom pU zitierten Publikation [23] verwiesen wird, nicht entnehmen.

Insgesamt weichen einerseits die Studienpopulationen der in diesem Schritt zitierten Quellen in unterschiedlichem Ausmaß von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet [17] ab. Andererseits wird durch die vom pU veranschlagte Spannweite des Anteilswerts der Unsicherheit in diesem Schritt zumindest teilweise Rechnung getragen.

Fehlende Berücksichtigung weiterer Daten

Der pU erwähnt an mehreren Stellen in Modul 3 A eine von ihm durchgeführte Kassendatenanalyse von etwa 3,4 Millionen Versicherten der AOK PLUS in Sachsen und Thüringen. Er gibt beispielsweise an, dass demnach von 6832 Patientinnen mit Endometriumkarzinom 201 nach einem Krankheitsprogress unter platinbasierter Therapie eine Folgetherapie erhielten. Unklar ist, weshalb der pU Ergebnisse dieser Kassendatenanalyse nicht zumindest unterstützend für seine Herleitung der Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation heranzieht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für das Endometriumkarzinom nimmt der pU eine prognostizierte Inzidenz von 12 711 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2025 an, die sich allerdings der Quelle zufolge [33] auf bösartige Neubildungen des Corpus uteri beziehen. Im Abgleich mit den Angaben für das Jahr 2020 (12 356 Neuerkrankungen) [18] wird somit innerhalb von 5 Jahren ein Anstieg der pro Jahr neu erkrankenden Patientinnen von 2,9 % erwartet [33]. Für die Prävalenz geht der pU analog von einem vergleichbaren Anstieg aus.

Ausgehend von der Inzidenz im Jahr 2025 und unter Zugrundelegung der bereits von ihm zuvor herangezogenen Anteilswerte (siehe Abbildung 1) ermittelt der pU – vor Veranschlagung des GKV-Anteils – eine Jahresinzidenz von 173 bis 946 Patientinnen in der Zielpopulation für das Jahr 2025.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pU führt in Übereinstimmung mit dem G-BA folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf:

- endokrine Therapie: Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat
- systemische Chemotherapie: Cisplatin, Doxorubicin, Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
- BSC

Der pU macht für alle von ihm dargestellten Therapieoptionen Angaben für das 1. Behandlungsjahr und die Folgejahre.

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die Angaben des pU zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel werden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig ist.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell (unterschiedlich) sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Dostarlimab, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Cisplatin [17,34-36] keine maximale Behandlungsdauer und /oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist, wird für diese Therapien in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer decken sich – sofern zu entnehmen – nur in Teilen mit den Fachinformationen [17,34-37]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Dostarlimab gibt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [17] an, dass die Gabe zunächst alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen erfolgt. Der pU veranschlagt 11 Zyklen im 1. Behandlungsjahr und 9 Zyklen je Folgejahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringere Anzahl von 10,7 Behandlungstagen im 1. Jahr. Im Mittel ergeben sich je Folgejahr 8,7 Behandlungstage.

Für Cisplatin als Monotherapie veranschlagt der pU bei einer 3-wöchigen Zykluslänge eine Anzahl von 17 (jeweils 1 Gabe) bzw. 85 (jeweils an Tag 1 bis 5) Behandlungstagen. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich abweichend 17,4 bzw. 87 Behandlungstage pro Jahr.

Für Doxorubicin als Monotherapie setzt der pU 17 Behandlungstage mit jeweils einer Dosis von 50 bis 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) [37] an. Dies führt zu einer Überschätzung der Behandlungsdauer und des Verbrauchs, weil dadurch die in der Fachinformation angegebene maximale kumulative Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF [37] überschritten wird.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin veranschlagt der pU je Wirkstoff eine Anzahl von 13 bis 17 Behandlungstagen pro Jahr. Für Doxorubicin wird damit bei der im Rahmen einer Polychemotherapie als obere Grenze angegebenen Dosis von 60 mg/m² KOF je Gabe [37] die maximale kumulative Gesamtdosis überschritten. Für Cisplatin liegen in der Fachinformation [36] keine Angaben für eine Kombinationstherapie vor. Der pU erläutert, dass in der S3-Leitlinie [13] für Cisplatin in der Kombination mit Doxorubicin eine Dosis von 50 mg/m² KOF alle 3 bzw. 4 Wochen empfohlen wird. Diese Empfehlung lässt sich der S3-Leitlinie [13] nicht explizit entnehmen. In der S3-Leitlinie [13] werden 2 Publikationen von Randall et al. [38] und Hogberg et al. [39] zitiert, deren Behandlungsprotokolle zwar die vom pU veranschlagte Dosis für Cisplatin, jedoch eine geringere Anzahl an Zyklen für Cisplatin und Doxorubicin (z. B. 8 bzw. 7 Zyklen alle 3 Wochen [38]) aufweisen. Insgesamt liegen somit Hinweise vor, dass auch für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin die Anzahl an Behandlungstagen niedriger liegen kann als vom pU veranschlagt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe decken sich – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen [17,34-37].

Der Verbrauch von Cisplatin und Doxorubicin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [40] sowie die Du Bois-Formel zugrunde.

Für Medroxyprogesteronacetat ist gemäß Fachinformation die gebräuchlichste Tagesdosis 300 bis 600 mg oral [34]. Der pU veranschlagt für seine Berechnungen eine Dosis von 250 bis 750 mg und begründet dies mit den verfügbaren Tablettenstärken 250 mg und 500 mg. Für die obere Grenze der gebräuchlichsten Dosierung entsteht ein niedrigerer Verbrauch als vom pU veranschlagt, wenn halbe Tabletten herangezogen werden.

Für Megestrolacetat ergibt sich bei Veranschlagung von 182,5 statt der vom pU veranschlagten 183 Tabletten pro Jahr ein etwas niedrigerer Verbrauch.

Für Cisplatin als Monotherapie und einem Behandlungsschema mit 26,4 bis 35,2 mg pro Tag an Tag 1 bis 5 je Zyklus veranschlagt der pU pro Tag 1 Durchstechflasche mit 50 mg. Dies impliziert, dass je Behandlungstag der Rest der Durchstechflasche verworfen wird. Gemäß Fachinformation ist eine Mehrfachentnahme aus dem Originalbehältnis innerhalb von 24 Stunden möglich [36], sodass dadurch weniger Verwurf entstehen könnte.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dostarlimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder.

Für Doxorubicin in der Wirkstärke 50 mg ergibt sich bei eigener Berechnung auf Grundlage des Festbetrags ein höherer Rabatt als vom pU angegeben.

Für Doxorubicin als Monotherapie veranschlagt der pU für die Zieldosis pro Gabe von 88 mg (untere Grenze) 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 100 mg. Eine wirtschaftlichere Stückelung ist möglich, die allerdings eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen erfordert. Für die Zieldosis pro Gabe von 140,8 mg (obere Grenze) setzt der pU jeweils 1 Durchflasche der Wirkstärken 50 mg und 100 mg an. Das Heranziehen von 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 150 mg stellt dafür eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Alternative dar.

Für Doxorubicin in der Kombination mit Cisplatin weist der pU zunächst eine nachvollziehbare Zieldosis pro Gabe von 53 bis 106 mg aus. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten rundet der pU dann jedoch auf eine Spanne von 50 bis 100 mg ab und veranschlagt Kosten, die sich aus dem Heranziehen von lediglich 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 50 bzw. 100 mg ergeben. Bei Veranschlagung der ungerundeten Dosis und damit dem Heranziehen von 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 50 bzw. 100 mg plus jeweils 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 10 mg ergeben sich höhere Kosten pro Gabe als vom pU angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle vom pU dargestellten Therapieoptionen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- in den Fachinformationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht quantifizierte Häufigkeiten, die von den Einschätzungen des pU abweichen können (beispielsweise Schilddrüsenfunktionstest 1-mal pro Zyklus für Dostarlimab [17]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung lediglich empfohlener – und somit nicht zwingend notwendiger – GKV-Leistungen (beispielsweise antiemetische Prophylaxe für Doxorubicin [37]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von GKV-Leistungen, die sich nicht (unmittelbar) aus den Fachinformationen ergeben, abweichende Zeiträume für die Infusionen sowie Leistungen, für die in Kombination ein Abrechnungsausschluss besteht (beispielsweise 2-stündige ambulante Betreuung und Infusion über mindestens 60 Minuten für Dostarlimab [17], Doxorubicin [37] und Cisplatin [36]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von nicht in jedem Fall zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (beispielsweise Schwangerschaftsnachweis, obwohl dieser zumindest für Patientinnen in der Menopause nicht erforderlich ist) und
- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Kontrolle des Kaliumspiegels nach der Initialbehandlung für Doxorubicin [37] als Monotherapie).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin setzt der pU die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen jeweils nur 1-mal pro Zyklus an. Diese können jedoch für jede applikationsfertige Einheit abgerechnet werden, d. h. jeweils 1-mal pro Gabe für Cisplatin und Doxorubicin. Somit ergeben sich je Behandlung höhere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

Des Weiteren veranschlagt der pU für Cisplatin als Monotherapie die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ebenfalls nur 1-mal pro Zyklus, sodass der gemäß Fachinformation zusätzlich angegebene Behandlungsmodus mit einer Cisplatin-Gabe an den Tagen 1 bis 5 alle 3 oder 4 Wochen [36] unberücksichtigt bleibt. Insgesamt ergeben sich für einige der vom pU dargestellten Therapien aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 gemachten Angaben abweichende Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU weist je Wirkstoff(-kombination) teilweise > 2 Kostenbeträge aus, die sich insbesondere aufgrund von mehreren Behandlungsmodi und Dosierungen gemäß den Fachinformationen ergeben. Pro Behandlungsjahr werden ausschließlich die vom pU als untere und obere Grenzen ausgewiesenen Kostenangaben kommentiert und in Tabelle 9 dargestellt.

Arzneimittelkosten

Für Dostarlimab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten aufgrund der geringeren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt.

Für Medroxyprogesteronacetat sind die Arzneimittelkosten des pU für die von ihm angenommene Dosis (siehe Abschnitt 3.2.2) plausibel. Bei Veranschlagung halber Tabletten ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Für Megestrolacetat sind die als obere Grenze angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, die untere Grenze ist in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Cisplatin als Monotherapie sind die vom pU als untere Grenze ausgewiesenen Arzneimittelkosten plausibel, die obere Grenze ist bei Veranschlagung von 87 anstelle von 85 Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel.

Für Doxorubicin als Monotherapie sind die Arzneimittelkosten des pU – insbesondere bei Berücksichtigung der maximalen kumulativen Gesamtdosis (siehe Abschnitt 3.2.1) – überschätzt.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können sich aufgrund der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer und Dosis pro Gabe (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3) insgesamt abweichende Arzneimittelkosten ergeben.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Für alle vom pU dargestellten Therapieoptionen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin ergeben sich je Behandlung höhere Kosten als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine belastbare Quantifizierung der Versorgungsanteile aufgrund der Neuartigkeit von Dostarlimab zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich ist. Er diskutiert Parameter, die die Versorgungsanteile beeinflussen können, darunter u. a. Kontraindikationen gemäß Fachinformation [17] und Therapieabbrüche. Insgesamt geht der pU davon aus, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patientinnen mit Dostarlimab behandelt werden. Laut pU wird dies auch dadurch verstärkt, dass vor der Behandlung mit Dostarlimab der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus anhand einer validierten Untersuchungsmethode bestimmt werden muss. Laut pU wird diese Untersuchung in der S3-Leitlinie [13] noch nicht für jede Patientin im Anwendungsgebiet empfohlen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dostarlimab ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Dostarlimab	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	613–3358	Die Angabe ist aus den folgenden methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegenläufige Abweichungen der Ausgangsbasis ▪ Anwendung von Anteilswerten mit inzidenter Basis auf 5-Jahres-Prävalenz ▪ teilweise unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive in den herangezogenen Datenquellen ▪ unklare fehlende Berücksichtigung von Ergebnissen einer vom pU durchgeführten Kassendatenanalyse
<p>a. Angabe des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Dostarlimab	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	1. Jahr / Folgejahre: 100 628,10	1. Jahr: 1029,49 Folgejahre: 842,31	1. Jahr: 781,00 Folgejahre: 639,00	1. Jahr: 102 438,59 Folgejahre: 102 109,41	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen niedriger als vom pU angegeben.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Medroxy-progesteronacetat	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist ^c	1. Jahr / Folgejahre: 712,63–1934,10	1. Jahr: 1,30 Folgejahre: k. A.	1. Jahr / Folgejahre: k. A.	1. Jahr: 713,93–1935,40 Folgejahre: 712,63–1934,10	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angenommene Dosis plausibel. Bei Veranschlagung halber Tabletten ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die bei jeder Patientin anzusetzen wären. Die Angaben implizieren, dass der pU keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe veranschlagt. Dies ist plausibel.

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Megestrolacetat	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist ^c	1. Jahr / Folgejahre: 2839,25–11 325,95	1. Jahr: 1,30 Folgejahre: k. A.	1. Jahr / Folgejahre: k. A.	1. Jahr: 2840,55–11 327,25 Folgejahre: 2839,25–11 325,95	Die Arzneimittelkosten sind für die obere Grenze plausibel, für die untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die bei jeder Patientin anzusetzen wären. Die Angaben implizieren, dass der pU keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe veranschlagt. Dies ist plausibel.
Cisplatin		1. Jahr / Folgejahre: 1142,96–3736,60	1. Jahr: 2210,91–2857,62 Folgejahre: 2209,61–2856,32	1. Jahr / Folgejahre: 1053,00–1377,00	1. Jahr: 4406,87–7764,50 Folgejahre: 4405,57–7742,29	Die Arzneimittelkosten sind für die obere Grenze in der Größenordnung plausibel, für die untere Grenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen höher als vom pU angegeben.
Doxorubicin		1. Jahr / Folgejahre: 4823,75–7360,49	1. Jahr: 2455,93 Folgejahre: 2454,63	1. Jahr / Folgejahre: 1377,00	1. Jahr: 8656,68–11 193,42 Folgejahre: 8655,38–11 192,12	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen niedriger als vom pU angegeben.

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist ^c	1. Jahr / Folgejahre: 3082,82–6318,39	1. Jahr: 3178,11–4122,42 Folgejahre: 3176,81–4121,12	1. Jahr / Folgejahre: 1053,00–1377,00	1. Jahr: 7313,93–11 817,81 Folgejahre: 7312,63–11 816,51	Die Arzneimittelkosten können insgesamt abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Es ergeben sich je Behandlung höhere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel		1. Jahr / Folgejahre: 18 089,36–20 591,59	1. Jahr: 1220,75 Folgejahre: 1219,45	1. Jahr / Folgejahre: 1377,00	1. Jahr: 20 687,11–23 189,34 Folgejahre: 20 685,81–23 188,04	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
Best supportive Care		nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU b. Therapie nach ärztlicher Maßgabe c. Medroxyprogesteronacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms [34]; Megestrolacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), rezeporpositiver Endometriumkarzinome [35]; Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen [36] dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G: Grading; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler anti-programmed cell death protein-1 (PD-1)-Antikörper (Immunglobulin G4, IgG4) und ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind die Informationen in der Fachinformation zu berücksichtigen und die im Risiko-Management-Plan genannten Maßnahmen umzusetzen.

Die Behandlung mit Dostarlimab muss von onkologischen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus der Patientinnen sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS bestimmt werden.

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft verdünnt werden. Hierzu sind sie Hinweise zur Handhabung und zur Dosierung zu beachten.

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit kann ein Aufschub oder Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen ist die Behandlung zu unterbrechen. Sie kann nach Abklingen der Symptome fortgeführt werden. Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Je nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Dostarlimab unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und die Nebenwirkungen angemessen behandelt werden.

Da frühzeitige Erkennung und Behandlung immunvermittelte Nebenwirkungen für die sichere Anwendung des Arzneimittels wichtig sind, stellt der Zulassungsinhaber gemäß Risiko-Management-Plan eine Patientenkarte zur Verfügung, die der behandelnde Arzt dem Patienten aushändigt. Die Patientenkarte informiert die Patientinnen über die Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen und über die Wichtigkeit den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu informieren, wenn Symptome auftreten oder sich verschlimmern und sich nicht selbst zu behandeln. Die Patientinnen

werden aufgefordert, die Karte jederzeit mit sich zu führen und sie bei allen ärztlichen Untersuchungen dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen. Die Karte enthält Hinweise für das medizinische Fachpersonal und die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Die Anwendung von Dostarlimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dostarlimab und 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(11): 1766-1772. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515>.
4. AEterna Zentaris. Zoptarelin Doxorubicin (AEZS 108) as Second Line Therapy for Endometrial Cancer (ZoptEC) [online]. 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155>.
5. McMeekin S, Dizon D, Barter J et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138(1): 18-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.026>.
6. Julius JM, Tanyi JL, Noguerras-Gonzalez GM et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(2): 348-354. <https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827c18f3>.
7. Makker V, Hensley ML, Zhou Q et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(5): 929-934. <https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182915c20>.
8. Mazgani M, Le N, Hoskins PJ. Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2008; 111(3): 474-477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.029>.
9. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V et al. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 120-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2019.04.002>.
10. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 154-167.

11. Fiecon. Systematic Literature Review; clinical study evidence for the prognostic or predictive value of mismatch repair and microsatellite biomarkers in the treatment of recurrent or advanced endometrial cancer [unveröffentlicht]. 2020.
12. Mathews C, Im E, Alfaya L et al. Review of evidence for predictive value of microsatellite instability/mismatch repair status in response to non-anti-PD-(L) 1 therapies in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2019; 7.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie; Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom [online]. 2018 [Zugriff: 21.06.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OL1_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf.
14. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31(1).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
17. GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.
18. Globocan, Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer - Germany (Source Globocan 2020) [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
19. Huijgens ANJ, Mertens H. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views & vision in ObGyn* 2013; 5(3): 179.
20. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 520-529.
21. Odagiri T, Watari H, Hosaka M et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2011; 22(1): 3.
22. Parker JE, Miller DS, Lee J et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecologic Oncology Reports* 2020; 34: 100620.

23. Bouchez C, Kempf E, Tournigand C. Traitement des autres tumeurs solides métastatiques MSI/dMMR. *Bulletin du Cancer* 2019; 106(2): 143-150.
24. Makker V, Green AK, Wenham RM et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice* 2017; 4(1): 1-12.
25. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol* 2020; 2020.
26. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO open* 2019; 4(2): e000474.
27. Nelson GS, Pink A, Lee S et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol* 2013; 131(2): 309-314.
28. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020 [Zugriff: 18.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
29. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
31. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
32. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(2): 170-199. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006>.
33. Globocan, Global Cancer Observatory. Estimated number of new cases from 2020 to 2025, Females, age [0-85+] Germany [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&sexes=2&cancers=24&populations=276&years=2025.

34. Hexal. Fachinformation MPA 250 mg HEXAL, Tbl [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2020]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/MPA-250-mg-HEXAL-Tbl_8627/fachinformation.
35. sobi, PharmaSwiss Česká republika. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. 2014.
36. Ribosepharm. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003529>.
37. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 mg [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Doxorubicin-HEXAL-2-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-10-mg_836224/fachinformation.
38. Randall M, Filiaci V, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24(1): 36-44. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617>.
39. Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010; 46(13): 2422–2431. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002>.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
dostarlimab OR TSR-042

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
dostarlimab* OR TSR-042

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
dostarlimab OR TSR-042 OR TSR042 OR TSR 042

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?