

## I 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 (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) im Vergleich mit Carboplatin und Paclitaxel als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die für eine systemische Therapie infrage kommen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem <sup>b</sup> Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>c</sup>	Carboplatin + Paclitaxel <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In der Rezidiv-Situation wird vorausgesetzt, dass lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) nicht in Betracht kommen. c. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. d. Für Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet wird in der evidenzbasierten Leitlinienempfehlung und in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientinnen im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie RUBY.

Die Studie RUBY ist eine noch laufende 2-teilige randomisierte, doppelblinde Studie, wobei Teil 1 und Teil 2 der Studie unabhängig voneinander durchgeführt werden. In Teil 1 wird Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel verglichen. Dieser Teil der Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Eingeschlossen in die Studie RUBY wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (International Federation of Gynecology and Obstetrics[FIGO]-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies. Bei Patientinnen im rezidierten Stadium musste es das 1. Rezidiv sein. Die Patientinnen durften bisher keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Im rezidierten Stadium durften die Patientinnen 1 neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie für die Primärerkrankung erhalten haben, solange dass Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss dieser Behandlung aufgetreten ist. Es gab keine Einschränkungen bezüglich vorheriger Hormontherapien. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 1$ , beschränkt.

In der Studie RUBY wurden insgesamt 494 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 245) oder mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 249) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der Mismatch-Repair / Mikrosatellitenstabilitäts-Status (dMMR / MSI-H vs. Mismatch-Repair-Profizienz / Mikrosatellitenstabilität), das Krankheitsstadium zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend) und eine vorherige externe Beckenbestrahlung (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Dostarlimab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Carboplatin und Paclitaxel sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Allerdings handelt es sich gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sowie der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) um Wirkstoffe, die in der Kombination als Standard in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms gelten. In der Studie RUBY betrug die Paclitaxel-Dosis  $175 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche jeweils alle 3 Wochen. Dies ist die empfohlene Dosierung gemäß den Leitlinien. In der Studie RUBY wurde Carboplatin entsprechend einer zeitadjustierten

Fläche unter der Kurve (AUC) von 5 mg/ml/min jeweils alle 3 Wochen intravenös appliziert. In der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sowie der ESMO-Leitlinie wird die Dosierung von Carboplatin mit AUC 5 bis 6 mg/ml/min angegeben. Die Einschränkung auf 6 Behandlungszyklen lässt sich auch der ESMO Leitlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet entnehmen. Aus der S3-Leitlinie geht diese Einschränkung nicht hervor. Insgesamt ist die Wahl des Therapieregimes im vorliegenden Anwendungsgebiet nachvollziehbar.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes oder Tod jedoch für maximal 3 Jahre. Nach dem Behandlungsabbruch konnten die Patienten eine Folgetherapie erhalten.

Primäre Endpunkte der Studie RUBY waren das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation mit dMMR / MSI-H-Status sowie das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population mit dMMR / MSI-H-Status.

### ***Relevante Teilpopulation der Studie RUBY***

Gemäß der Zulassung ist Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel zugelassen für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H. In der Studie RUBY wurden Patientinnen unabhängig von diesem Status eingeschlossen. Für das Dossier legt der pU eine Teilpopulation von Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H vor. Diese entspricht dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Population der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H umfasst insgesamt 118 Patientinnen: 53 im Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel-Arm und 65 im Placebo + Carboplatin + Paclitaxel-Arm.

### ***Datenschnitte***

Die Studie ist noch laufend. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 28.09.2022, geplant nach 77 PFS-Ereignissen in der relevanten Teilpopulation mit einem dMMR / MSI-H-Status, herangezogen. Die Auswertungen eines weiteren Datenschnitts, durchgeführt am 22.09.2023, liegen laut pU noch nicht vollständig vor und sind gemäß seiner Angaben für das 1. Quartal 2024 zu erwarten.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RUBY als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30], EORTC – Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24 [EORTC QLQ-EN24], visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D) ist aufgrund der stark sinkenden und zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Rückläufe der Fragebogen als hoch zu bewerten. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Auswertungen vor, daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in der Studie die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

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

### ***Morbidität***

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

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

#### *Kribbel- und Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)*

Für den Endpunkt Kribbel- und Taubheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor. Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

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

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

*Sexuelle / vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)*

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

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24*

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

### Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

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

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

### Sexueller Genuss (EORTC QLQ-EN24)

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

## **Nebenwirkungen**

### *Schwere UEs*

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

### *Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im

Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs macht der pU keine Angaben zu Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) und p-Wert. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 19 % (n = 10) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

#### Immunvermittelte SUEs

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

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Harnwegsinfektionen (UEs)

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für das Gesamtüberleben und

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

### **Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III**

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

Demgegenüber stehen 2 negative Effekte der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit erheblichem bzw. nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Ausmaß sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs sowie bei immunvermittelten schweren UEs. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die immunvermittelten schweren UEs auch in die Auswertungen zu den schweren UEs einfließen. Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung der positiven und negativen Effekte aufgrund des erheblichen Nachteils bei der Gesamtrate der schweren UEs für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

### **Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung**

Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigen sich weitere positive Effekte in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (nur für Patientinnen mit FIGO-Stadium IV), der sozialen Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Im Hinblick auf die untersuchten Therapieregime ist es allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs)



tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Verbesserung der Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Demgegenüber steht ein negativer Effekt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bei immunvermittelten schweren UEs mit nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte insbesondere den erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben nicht infrage. Dabei wird auch berücksichtigt, dass sich in der Gesamtrate der schweren UEs keine negativen Effekte für diese Subgruppe zeigen.

Insgesamt wird für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

### **Zusammenfassung**

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

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

Tabelle 3: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.