

Dostarlimab (Endometriumkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-143

Version: 1.0

Stand: 27.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1756

DOI: 10.60584/A23-143

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2023

Interne Projektnummer

A23-143

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-143>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-143>.

Schlagwörter

Dostarlimab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03981796

Keywords

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

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Christiane Balg
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dostarlimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (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 Satz 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“. 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	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.20
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.37
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.37
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.43
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.57
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.63
I 6 Literatur	I.67
I Anhang A Suchstrategien.....	I.69
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.70
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.70
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.70
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.79
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.83
I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen	I.86

I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.91
I Anhang D	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	I.98
I Anhang E	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	I.101
I Anhang F	Forest Plots zu eigenen Berechnungen	I.105
I Anhang G	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.106

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.10
Tabelle 3: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.38
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.42
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.43
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.53
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.58

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel	I.63
Tabelle 19: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.66
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.91
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.94
Tabelle 22: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.95
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.96
Tabelle 24: Kategorien immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.98
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.99
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.....	I.100
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	I.101

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.71
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.72
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.73
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.73
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.74
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.74
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.75
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.75
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.76
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.76
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.77
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	I.77

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderungen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.78
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.78
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.79
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.79
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.80
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.80
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.81
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.81
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.82
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.82
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.83
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 28.09.2022)	1.83
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.84
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.84
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Datenschnitt: 28.09.2022).....	1.85
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.85
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs; Datenschnitt: 28.09.2022)	1.86

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.86
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.87
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)....	I.87
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.88
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.88
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.89
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)	I.89
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)	I.90
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022).....	I.90
Abbildung 43: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend	I.105
Abbildung 44: Subgruppenanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend	I.105

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society For Medical Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-EN24	Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 ^a
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem ^b Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d
<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) ≤ 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 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 ≥ 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 ≥ 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem ^b Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium III: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierend: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^e
<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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

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

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem ^b Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d
<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>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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dostarlimab (Stand zum 18.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Dostarlimab (letzte Suche am 28.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dostarlimab (letzte Suche am 28.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dostarlimab (letzte Suche am 28.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dostarlimab (letzte Suche am 15.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie 213361 (RUBY ^c)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RUBY ^b	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit primär fortgeschrittenem (FIGO-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem ^c Endometriumkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem dMMR / MSI-H-Status oder mit einem pMMR/MSS-Status ▪ ohne vorherige systemische Chemotherapie^d ▪ geringe Heilungschance durch Operation und / oder Bestrahlung ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 245) Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 249) davon relevante Teilpopulation (dMMR / MSI-H-Status): Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel (n = 53) Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (n = 65)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: maximal für 3 Jahre ^e , bis zur Krankheitsprogression ^f , nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder Tod Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende	108 Studienzentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Polen, Schweden, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland 08/2019–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 28.09.2022^h ▪ 01.03.2023ⁱ ▪ 22.09.2023^j 	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie RUBY ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet und durchgeführt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur Teil 1 der Studie RUBY relevant, weshalb auf die Darstellung von Teil 2 in dieser Tabelle verzichtet wird.</p> <p>c. Patientinnen mit 1. Rezidiv</p> <p>d. Im rezidierten Stadium durften die Patientinnen eine neoadjuvante / adjuvante systemische Therapie für die primäre Erkrankung erhalten haben, wenn das Rezidiv ≥ 6 Monate nach Abschluss der Behandlung auftrat. Niedrigdosiertes Cisplatin zur Sensibilisierung bei der Bestrahlung oder Hormontherapie waren erlaubt, sofern diese ≥ 3 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>e. Die Patientinnen durften die Behandlung mit Dostarlimab über die 3 Jahre hinaus fortsetzen, dies lag im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers sowie des Sponsors.</p> <p>f. Eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation über die Krankheitsprogression hinaus war möglich, wenn im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und die Patientin klinisch stabil war. Der pU legt weder im Studienbericht noch in Modul 4 A Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen dies gegebenenfalls betrifft.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. präspezifizierte Interimsanalyse (geplant nach 77 PFS-Ereignissen in der Population mit dMMR / MSI-H-Status)</p> <p>i. zusätzliche administrative Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (post hoc geplant nach 185 Todesfällen in der Gesamtpopulation)</p> <p>j. präspezifizierte Interimsanalyse (geplant nach 221 Todesfällen in der Gesamtpopulation). Gemäß den Angaben des pU liegen die Ergebnisse im 1. Quartal 2024 vor (siehe nachfolgenden Fließtext).</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a
RUBY	<u>6 Zyklen à 3 Wochen</u> Dostarlimab 500 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus	<u>6 Zyklen à 3 Wochen</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus
	<u>Erhaltungstherapie</u> ab Zyklus 7 Dostarlimab Monotherapie 1000 mg i. v. an Tag 1 eines 6-Wochen-Zyklus	<u>Erhaltungstherapie</u> ab Zyklus 7 Placebo i. v. an Tag 1 eines 6-Wochen-Zyklus
	Dosisanpassung^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dostarlimab und Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt; Dosisunterbrechung^c / Therapieabbruch aufgrund von Toxizität (z. B. immunvermittelten UEs, infusionsbedingten Reaktionen) erlaubt. ▪ Carboplatin und Paclitaxel: Dosisanpassungen und -unterbrechungen (für maximal 6 Wochen) sowie Therapieabbruch bei hämatologischer Toxizität, peripherer Neuropathie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen erlaubt. 	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Krebstherapie für das primär fortgeschrittene oder rezidivierende Stadium^d ▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe ▪ Antitumortherapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Hormontherapie, Strahlentherapie^e, Immuntherapie) innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ andere Prüfsubstanzen ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage vor Beginn der Studienbehandlung 	
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Behandlung von UEs^f ▪ Prämedikation mit Glukokortikoiden, Diphenhydramin und H₂-Antagonisten bei Gabe von Paclitaxel 	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Antitumortherapien (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Hormontherapie, Strahlentherapie^e, Immuntherapie), Immuntherapien, biologische Therapien, Prüfsubstanzen ▪ Chirurgische Eingriffe zur Behandlung des Endometriumkarzinoms ▪ Blutprodukte oder Kolonie-stimulierende Faktoren innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis ▪ systemische Glukokortikoide^g (außer zur Behandlung von UEs) ▪ Lebendimpfstoffe bis 180 Tage nach der letzten Studienmedikation, bakterielle Impfstoffe 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a
	<p>a. Folgende Reihenfolge der Studienbehandlung wurde gemäß Studienprotokoll empfohlen: 1. Dostarlimab oder Placebo, 2. Paclitaxel, 3. Carboplatin.</p> <p>b. Jeder Wirkstoff der Kombinationstherapie durfte unabhängig von den anderen Wirkstoffen unterbrochen, reduziert (ausgenommen Dostarlimab und Placebo) oder abgebrochen werden, wenn die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die Toxizität eindeutig einer Komponente zugeordnet konnte. Dosisreduktionen für Dostarlimab und Placebo waren nicht erlaubt. Bei Abbruch einer Komponente konnte die Behandlung mit Dostarlimab bzw. Placebo oder Chemotherapie allein fortgeführt werden.</p> <p>c. Dosisunterbrechungen wegen UEs waren für maximal 6 Wochen erlaubt. Dosierungsunterbrechungen sind bei medizinischen/chirurgischen Ereignissen oder aus logistischen Gründen, die nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängen, für maximal 3 Wochen zulässig (z. B. elektive Operationen, nicht verwandte medizinische Ereignisse, Urlaub der Patientinnen oder Ferien).</p> <p>d. Im rezidierten Stadium durften die Patientinnen eine neoadjuvant / adjuvante systemische Therapie für die primäre Erkrankung erhalten haben, wenn das Rezidiv ≥ 6 Monate nach Abschluss der Behandlung auftrat. Niedrigdosierte Cisplatin zur Sensibilisierung bei Bestrahlung oder Hormontherapie waren erlaubt, sofern diese ≥ 3 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>e. Palliative Bestrahlungstherapie in einem kleinen Bereich ≥ 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung war erlaubt.</p> <p>f. Prophylaktische Gabe von Zytokinen im ersten Studienzyklus war nicht erlaubt.</p> <p>g. Glukokortikoide waren zur Behandlung von immunvermittelten UEs oder bei medizinischer Notwendigkeit nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis maximal 24 Stunden vor der nächsten Studiendosis erlaubt.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; H₂: Histamin-Rezeptor 2; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Studiendesign

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. Da in Teil 2 der Studie im Interventionsarm zusätzlich Niraparib verabreicht wird, ist dieser Teil der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter dargestellt.

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 sich um das 1. Rezidiv handeln. 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 das 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) ≤ 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 [7].

Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Beide Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen [8,9]. 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 [10,11]. In der Studie RUBY betrug die Paclitaxel-Dosis 175 mg/m² Körperoberfläche. Dies ist die empfohlene Dosierung gemäß den genannten Leitlinien [10-12]. 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 wird die Dosierung von Carboplatin in der Kombination mit Paclitaxel mit AUC 6 mg/ml/min und nach einer Bestrahlung mit AUC 5 angegeben [10]. Gemäß der ESMO-Leitlinie ist eine Dosierung von AUC 5 bis 6 mg/ml/min für Carboplatin vorgesehen [11]. Der pU verweist in Modul 4 A darauf, dass bei der Kombinationsbehandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Trastuzumab die S3-Leitlinie ebenfalls die Verwendung von Carboplatin mit AUC 5 mg/ml/min empfiehlt. Zusätzlich führt der pU an, dass diese Dosierung der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland entspricht [13]. Darüber hinaus wurde in der Studie RUBY die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin auf 6 Behandlungszyklen eingeschränkt. Auch die ESMO-Leitlinie empfiehlt im vorliegenden Anwendungsgebiet die Gabe vom Carboplatin und Paclitaxel für 6 Zyklen [11]. Aus der S3-Leitlinie lässt sich diese Einschränkung nicht entnehmen [10]. Insgesamt ist die Begründung des pU für die Wahl des Therapieregimes nachvollziehbar und die Dosierung von Carboplatin und Paclitaxel erscheint plausibel.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder Tod jedoch

maximal für 3 Jahre. Die Behandlung konnte über die 3 Jahre hinaus im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes sowie des Sponsors fortgesetzt werden. Zudem war die Weiterbehandlung mit der Studienmedikation über eine Krankheitsprogression hinaus möglich, wenn im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und die Patientin klinisch stabil war. Nach dem Behandlungsabbruch konnten die Patientinnen eine Folgetherapie erhalten. Diese waren gemäß Studienprotokoll nicht eingeschränkt.

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.

Eignung einer systemischen Therapie für die in die Studie RUBY eingeschlossenen Patientinnen

Das Anwendungsgebiet der vorliegenden Bewertung ist auf Patientinnen eingeschränkt, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Gemäß den Leitlinien werden keine eindeutigen Kriterien definiert, wann Patientinnen für eine systematische Therapie geeignet sind. Anhand der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie den Patientencharakteristika ist jedoch davon auszugehen, dass für die Patientinnen der Studie RUBY eine systemische Therapie angezeigt war. Eingeschlossen wurden Patientinnen für die Heilungschancen mittels lokaler Therapien sehr gering waren. Für solche Patientinnen ist gemäß Leitlinien [10,11,14] eine systemische Therapie angezeigt. Auch im Hinblick bspw. auf den guten Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1) und die erlaubten Vortherapien der Patientinnen wird davon ausgegangen, dass systemische Therapien für die meisten eingeschlossenen Patientinnen infrage kamen.

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 RUBY ist noch laufend. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Daten aus dem 1. Datenschnitt vom 28.09.2022 vor. Dabei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, die nach 77 PFS-Ereignissen in der relevanten Teilpopulation mit einem dMMR / MSI-H-Status geplant war und nach 66 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde.

In Modul 4 A beschreibt der pU, dass am 22.09.2023 ein 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Es handelt sich dabei um eine weitere präspezifizierte Interimsanalyse, die nach 221 Todesfällen in der Gesamtpopulation der Studie geplant war. Der pU führt weiter an, dass die Auswertungen noch nicht vollständig vorlägen und für das 1. Quartal 2024 zu erwarten seien.

Aus dem Studienprotokoll Version 6.0 vom 31.03.2023, welches nach dem 1. Datenschnitt erstellt wurde, geht hervor, dass am 01.03.2023 ein weiterer Datenschnitt durchgeführt wurde. In den Protokollversionen, die vor dem vorgelegten Datenschnitt vom 28.09.2022 erstellt wurden, wird dieser zusätzliche Datenschnitt nicht beschrieben. Der pU bezeichnet den Datenschnitt vom 01.03.2023 als zusätzliche administrative Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens, die post hoc nach 185 Todesfällen in der Gesamtpopulation geplant war. Es geht jedoch aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob die Daten im Rahmen der Zulassungserweiterung von Zulassungsbehörden wie z. B. der europäischen Arzneimittel-Agentur angefordert wurden. Ergebnisse zu diesem Datenschnitt legt der pU weder im Studienbericht noch in Modul 4 A vor. In den Zulassungsunterlagen liegen zu diesem Datenschnitt nur Daten für das Gesamtüberleben vor [15]. Daraus geht hervor, dass zum Datenschnitt vom 01.03.2023 im Interventions- und Kontrollarm im Vergleich zum vorgelegten Datenschnitt vom 28.09.2022 jeweils 2 Ereignisse dazugekommen sind. Insgesamt ändert sich das Ergebnis der Auswertung für das Gesamtüberleben nicht. Da der Datenschnitt vom 01.03.2023 nicht prädefiniert ist und keine Informationen vorliegen, die zeigen, dass es sich um einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt handelt, wird dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 28.09.2022 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
RUBY	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Ende der Datenerhebung ^a
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	bis zum Tod oder Ende der Datenerhebung ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod oder Ende der Datenerhebung ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	bis zum Tod oder Ende der Datenerhebung ^a
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs ^b , spezifische UEs	bis 30 oder 42 Tage ^c nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem was zuerst eintrat)
SUEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem was zuerst eintrat)
a. bis 4 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. entspricht der EOT-Visite; Zyklus 1 bis 6: 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 7: 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of treatment; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie RUBY wurden neben dem Gesamtüberleben auch die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Progress hinaus bis zum Studienende erhoben.

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und 30 bzw. 42 Tage für alle anderen unerwünschten Ereignisse [UEs] der Kategorie Nebenwirkung) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N^a = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N^a = 65
RUBY		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	63 (11)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	2 (4)	0
hawaiianisch oder pazifisch-insulanisch	1 (2)	0
indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (2)
kaukasisch	44 (83)	56 (86)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (8)	6 (9)
unbekannt	1 (2)	1 (2)
fehlend	1 (2)	1 (2)
Region, n (%)		
Europa	17 (32)	15 (23)
Nordamerika	36 (68)	50 (77)
ECOG-PS, n (%)		
0	28 (54)	39 (60)
1	24 (46)	26 (40)
Histologie bei letzter Untersuchung, n (%)		
Karzinosarkom	4 (8)	2 (3)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	45 (85)	54 (83)
Gemischtes Karzinom mit ≥ 10 % Karzinosarkom, klarzelliger oder seröser Histologie	1 (2)	4 (6)
andere	3 (6)	3 (5)
seröses Adenokarzinom	0	1 (2)
undifferenziertes Karzinosarkom	0	1 (2)
FIGO-Stadium bei Studienbeginn, n (%)		
Stadium III	10 (19)	14 (22)
Stadium IV	16 (30)	19 (29)
rezidivierend	27 (51)	32 (49)
vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)	19 (36)	22 (34)
vorherige Operation des Endometriumskarzinoms, n (%)	49 (92)	60 (92)
vorherige systemische Therapie, n (%) ^b	7 (13)	10 (15)
Therapieabbruch, n (%) ^c	29 (56)	56 (86)
Studienabbruch, n (%) ^d	13 (25)	32 (49)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N ^a = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N ^a = 65
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im rezidierten Stadium durften die Patientinnen eine neoadjuvant / adjuvante systemische Therapie für die primäre Erkrankung erhalten haben, wenn das Rezidiv \geq 6 Monate nach Abschluss der Behandlung auftrat. Niedrigdosiertes Cisplatin zur Sensibilisierung bei der Bestrahlung oder Hormontherapie waren erlaubt, sofern diese \geq 3 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>c. Angaben bezogen auf den Abbruch aller Komponenten. Die Behandlung mit Carboplatin haben im Interventions- bzw. im Kontrollarm 19 % bzw. 14 % der Patientinnen nicht planmäßig abgeschlossen. Die Behandlung mit Paclitaxel haben im Interventions- bzw. Kontrollarm 17 % bzw. 23 % der Patientinnen nicht planmäßig abgeschlossen. Häufige Gründe für den Therapieabbruch von Dostarlimab oder Placebo waren: Krankheitsprogression laut RECIST 1.1 (25 % vs. 62 %), unerwünschtes Ereignis (17 % vs. 11 %)</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (13 % vs. 37 %), Rücknahme der Einwilligungserklärung (6 % vs. 6 %), Lost to Follow-up (4 % vs. 5 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen waren im Mittel etwa 63 Jahre alt und mehrheitlich kaukasischer Abstammung. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0). Eine rezidierte Erkrankung lag bei ca. 50 % der Patientinnen vor, das FIGO-Stadium III bzw. IV wurde bei 30 % bzw. 20 % der Patientinnen diagnostiziert. Vor Studienbeginn wurden ca. 92 % der Patientinnen aufgrund des Endometriumkarzinoms operiert und ca. 35 % bestrahlt. Ca. 14 % der Patientinnen haben bereits eine systemische Therapie erhalten. Da die Patientinnen gemäß Einschlusskriterien für das aktuelle Stadium noch keine systemische Therapie erhalten haben durften, ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um die neoadjuvante bzw. adjuvante Behandlung der primären Erkrankung der Patientinnen mit Rezidiv handelt.

Der Anteil an Patientinnen mit Therapieabbruch ist im Interventionsarm mit 56 % niedriger als im Vergleichsarm mit 86 %. Diese Unterschiede zeigen sich auch beim Studienabbruch, mit 25 % der Patientinnen im Interventionsarm bzw. 49 % der Patientinnen im Vergleichsarm, die die Studie abgebrochen haben.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Behandlungsdauer [Monate]		
für Dostarlimab / Placebo		
Median [Q1; Q3]	17,6 [5,7; 24,6] ^a	7,3 [4,8; 11,5] ^a
Mittelwert (SD)	16,4 (10,6) ^a	10,4 (8,3) ^a
für Carboplatin		
Median [Q1; Q3]	4,1 [4,1; 4,4] ^a	4,1 [4,1; 4,4] ^a
Mittelwert (SD)	4,0 (0,9) ^a	4,1 (0,9) ^a
für Paclitaxel		
Median [Q1; Q3]	4,1 [4,1; 4,4] ^a	4,1 [4,1; 4,3] ^a
Mittelwert (SD)	3,9 (1,0) ^a	3,9 (1,0) ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	22,9 [20,0; 27,4]	19,6 [11,8; 23,8]
Mittelwert (SD)	21,1 (9,3)	18,5 (8,4)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)		
Median [Q1; Q3]	22,9 [20,0; 27,4]	19,6 [11,8; 23,8]
Mittelwert (SD)	21,1 (9,3)	18,5 (8,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	22,9 [20,0; 27,4]	19,6 [11,8; 23,8]
Mittelwert (SD)	21,1 (9,3)	18,5 (8,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)		
Median [Q1; Q3]	22,9 [20,0; 27,4]	19,6 [11,8; 23,8]
Mittelwert (SD)	21,1 (9,3)	18,5 (8,4)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung		
b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis/ Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patientinnen berechnet.		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 17,6 Monaten ca. 2,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (7,3 Monate). Die Behandlungsdauer für Carboplatin bzw. Paclitaxel, welche für maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen gegeben werden sollten, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Median bei etwa 23 Monaten im Interventionsarm und bei 20 Monaten im Vergleichsarm.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen weder im Modul 4 noch im Studienbericht Daten zu den Beobachtungsdauern vor. Für diese Endpunkte waren die Beobachtungsdauern an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Aus den unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern (17,6 Monate im Interventions- und 7,3 Monate im Kontrollarm) ergeben sich somit auch Unterschiede in den medianen Beobachtungsdauern. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte gegenüber derjenigen die bis zum Tod beobachtet wurden, verkürzt.

Angaben zu Folgetherapie

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 53	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Gesamt	15 (28)	38 (58)
Immuntherapie	8 (53 ^b)	25 (66 ^b)
Pembrolizumab	4 (27 ^b)	20 (53 ^b)
Pembrolizumab / Lenvatinib	3 (20 ^b)	2 (5 ^b)
Dostarlimab	0	3 (8 ^b)
Pembrolizumab / Tamoxifen	1 (7 ^b)	0
Retifanlimab / Epacadostat	1 (7 ^b)	0
Chemotherapie	7 (47 ^b)	10 (26 ^b)
Doxorubicin	3 (20 ^b)	3 (8 ^b)
Paclitaxel / Carboplatin	3 (20 ^b)	2 (5 ^b)
Doxorubicin, PEG-liposomal	1 (7 ^b)	1 (3 ^b)
Carboplatin	1 (7 ^b)	0
Carboplatin / Vinorelbin	0	1 (3 ^b)
Cisplatin	0	1 (3 ^b)
Epirubicin	1 (7 ^b)	0
Gemcitabin	0	1 (3 ^b)
Paclitaxel	1 (7 ^b)	0
Topotecan	0	1 (3 ^b)
Hormontherapie	3 (20 ^b)	9 (24 ^b)
Letrozol	1 (7 ^b)	6 (16 ^b)
Megestrol acetat	1 (7 ^b)	2 (5 ^b)
Megestrol acetat / Tamoxifen	1 (7 ^b)	1 (3 ^b)
Everolimus	1 (7 ^b)	0
Everolimus / Letrozol	1 (7 ^b)	0
Strahlentherapie	2 (13 ^b)	8 (21 ^b)
Strahlenbehandlung	1 (7 ^b)	8 (21 ^b)
stereotaktische Radiochirurgie	1 (7 ^b)	0
Andere	1 (7 ^b)	0
Pemigatinib	1 (7 ^b)	0

a. Patientinnen können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden.
b. eigene Berechnung; bezogen auf den Anteil der Patientinnen mit antineoplastischer Folgetherapie
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PEG: Polyethylenglycol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU legt in Modul 4 A keine Angaben zu verabreichten Folgetherapien vor und verweist hierzu auf den Studienbericht. Einschränkungen zur Art der Folgetherapien wurden in den Studienunterlagen nicht beschrieben. Gemäß Studienprotokoll war ein geplanter Wechsel der Patientinnen vom Vergleichsarm in den Interventionsarm aufgrund einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Im Interventionsarm erhielten 28 % der Patientinnen und im Vergleichsarm 58 % der Patientinnen eine Folgetherapie. Damit hat der überwiegende Teil der Patientinnen mit einem Progress der Erkrankung (n = 19 bzw. n = 47 gemäß der Beurteilung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes) eine Folgetherapie erhalten. Die Anteile der dabei eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen unterscheiden sich dabei zwischen den Behandlungsarmen. Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten 53 % bzw. 66 % der Patientinnen eine Immuntherapie, dabei wurden Pembrolizumab (27 % vs. 53 %) und die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib (20 % vs. 5 %) am häufigsten eingesetzt. Im Interventionsarm erhielten mit 47 % mehr Patientinnen eine Chemotherapie als Folgetherapie als im Vergleichsarm (26 %). Dabei wurden Doxorubicin (20 % vs. 8 %) und die Kombination Paclitaxel + Carboplatin (20 % vs. 5 %) verabreicht. In beiden Studienarmen wurde nach Abbruch der Studienmedikation in vergleichbaren Anteilen eine Hormontherapie (20 % vs. 24 %) eingesetzt. Eine Strahlentherapie erhielten 13 % bzw. 21 % der Patientinnen. Insgesamt erscheinen die eingesetzten Folgetherapien plausibel und die eingesetzten Wirkstoffe bilden weitgehend die Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des Endometriumkarzinoms ab [11,14,15].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RUBY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass durch die gewählten Einschlusskriterien der Studie RUBY die Studienpopulation die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet abdecken würde. Er beschreibt weiterhin, dass demografische und krankheitsspezifische Charakteristika erfüllt würden und zwischen den Studienarmen ausgeglichen wären. Dabei führt der pU den Anteil der Patientinnen aus Europa (ca. 27 %) sowie den hohen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen kaukasischer Abstammung (ca. 85 %) an. Der pU geht daher davon aus, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24 (EORTC QLQ-EN24)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{a, c}	Infusionsbedingte Reaktionen	Harnwegsinfektionen (PT, UEs)
RUBY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3. b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente c. Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), wobei nur immunvermittelte UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 als immunvermittelt gewertet werden konnten. d. keine geeigneten Daten vorhanden (zur Begründung siehe folgenden Fließtext)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Vom pU vorgelegte Analysen zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt im Dossier für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-EN24 sowie für den EQ-5D VAS unterschiedliche Auswertungen vor.

Als primäre Analyse zieht er die Ergebnisse der Responderanalysen für die Zeit bis zu einer erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung heran, inklusive der jeweiligen Subgruppenanalysen. Ergänzend legt der pU Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie Auswertungen basierend auf dem gemischten Modell mit Messwiederholungen und Auswertung basierend auf der zeitadjustierten Fläche unter der Kurve (AUC) jeweils für die gesamte relevante Teilpopulation vor.

Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt im Dossier für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-EN24

Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) sowie für den EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien von 10 bzw. 15 Punkten entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbilden. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.

Erstmalige Verschlechterung relevant

In Modul 4 A legt der pU sowohl Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen als auch bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Beide Operationalisierungen waren nicht a priori präspezifiziert. Der pU definiert in Modul 4 A eine dauerhafte Verschlechterung als Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums, bei mindestens 3 Erhebungen. Beide vom pU vorgelegten Operationalisierungen sind grundsätzlich patientenrelevant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet.

Herauszustellen ist, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie RUBY bis Studienende (Tod oder Beobachtungsende) erfolgen sollte und nicht vorzeitig, z. B. bei Progression der Erkrankung oder Therapiewechsel, beendet wurde (siehe Tabelle 8). Dadurch wird eine Abbildung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den gesamten Studienverlauf ermöglicht. Jedoch lagen in den jeweiligen Studienarmen – unter anderem begründet durch die eingesetzte Therapie – unterschiedliche Behandlungsdauern vor (siehe Tabelle 10). Dies ist insbesondere relevant, weil nach Therapieabbruch oder -ende größere Abstände zwischen den Erhebungen (3 bzw. 6 Wochen während der Behandlung vs. 90 Tage nach Abbruch der Behandlung) vorgesehen sind und sich daraus eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen zwischen den Studienarmen ergibt. Beispielsweise hätte eine Patientin, deren Behandlungs- und Beobachtungsdauer dem medianen Verlauf entspricht, annäherungsweise etwa 18 Erhebungen im Interventionsarm bzw. 14 Erhebungen im Vergleichsarm. Weiterhin liegen Unterschiede in den medianen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte (23 bzw. 20 Monate) vor. Diese wirken sich zwar potenziell auch auf die Anzahl der Erhebungen aus, führen allein jedoch nicht dazu, dass die dauerhafte Verschlechterung nicht geeignet wäre. Darüber hinaus liegt zwischen den Behandlungsarmen ein differenzieller Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen vor. Des Weiteren waren die vorgelegten Operationalisierungen zu den Responderanalysen und insbesondere die Anzahl der notwendigen Bestätigungen für eine dauerhafte Verschlechterung nicht prädefiniert und aus dem Dossier des pU wird auch nicht ersichtlich,

warum er diese Operationalisierung gewählt hat. In der Gesamtschau führen diese Aspekte dazu, dass die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung nicht verwertbar sind.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist von den unterschiedlichen Erhebungsabständen bzw. Erhebungsanzahl nicht in relevantem Ausmaß betroffen, da die erstmalige Verschlechterung bei den meisten Endpunkten früh im Behandlungsverlauf eintraf (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B). Ergänzend ist anzumerken, dass auch die vom pU zusätzlich vorgelegten Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen den gesamten Beobachtungszeitraum berücksichtigen und bei diesen die unterschiedlichen Erhebungsabstände und Erhebungszahlen eine geringere Rolle spielen. In diesen Auswertungen zeigen sich keine relevanten Effekte (siehe I Anhang E).

Nebenwirkungen

Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Im Studienprotokoll ist beschrieben, dass die Progression der Grunderkrankung nicht als UE dokumentiert werden soll. Der pU spezifiziert im Dossier nicht, welche Ereignisse er als Progression wertet. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs liefern keine Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs relevant beeinflussen (siehe I Anhang C). Bei einzelnen in der Studie aufgetretenen UEs, z. B. Harnwegsinfektionen und vaginale Blutungen ist eine Abgrenzung zu Ereignissen der Grunderkrankung schwierig. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen.

Immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), wobei nur immunvermittelte UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 als immunvermittelt gewertet werden konnten. Diese Liste der vordefinierten PTs ist sehr umfangreich und umfasst alle potenziell relevanten Kategorien mit Ausnahme von renalen UEs. Den Ausschluss der renalen Ereignisse aus seiner Liste begründet der pU nicht. Da jedoch insgesamt nur sehr wenige renalen Ereignisse aufgetreten sind, wird die vorliegende Operationalisierung für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es werden dabei sowohl die SUEs als auch die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Auflistung der in der Studie RUBY aufgetretenen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) findet sich in I Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU in Modul 4 A des Dossiers weder Angaben zur Effektschätzung noch zur statistischen Signifikanz vor. Auch in der Datensituation mit 0 Ereignissen im Kontrollarm kann die statistische Signifikanz der Ereigniszeitanalysen mit dem Log-Rank-Test bewertet werden. Eine Möglichkeit, in dieser Datensituation Punkt- und Intervallschätzung zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [17-20] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

Infusionsbedingte Reaktionen

Alle in der Studie RUBY eingesetzten Wirkstoffe wurden als Infusion verabreicht. Infusionsbedingte Reaktionen stellen daher eine relevante Nebenwirkung dar. Diese waren definiert als UEs, die innerhalb von 1 Tag nach der Infusion auftraten und für die eine Verbindung zur Wirkstoffgabe bestand. Dabei betrachtet der pU ausschließlich folgende präspezifizierte PTs als relevant: anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Typ-I-Allergie und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Diese Liste umfasst damit nicht die der infusionsbedingten Reaktion zugrunde liegenden Symptome (z. B. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber), sondern die von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt gestellte Diagnose (z. B. Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion). Auf Basis der vorliegenden Informationen ist somit davon auszugehen, dass für die Einschätzung der Prüffärztinnen und -ärzte, ob ein Symptom (z. B. Fieber) als infusionsbedingte Reaktion gewertet wird, keine konkreten Kriterien vorgegeben waren. Basierend auf einer solchen Operationalisierung ist nur in bestimmten Datenkonstellationen, z. B. beim Vorliegen deutlicher Effekte (siehe Dossierbewertung A21-60 [21]), die Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens denkbar. Eine solche Datenkonstellation liegt hier nicht vor. Daher sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

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

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
c. Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), wobei nur immunvermittelte UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 als immunvermittelt gewertet werden konnten.
d. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
g. keine geeigneten Daten vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1)

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D VAS) ist aufgrund der stark sinkenden und zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Rückläufe der Fragebogen als hoch zu bewerten.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dennoch ist für den Endpunkt die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

14.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu den aufgetretenen immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs, zusammengefasst in vom pU definierten Kategorien, sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
RUBY					
Mortalität					
Gesamtüberleben	53	n. e. 7 (13,2)	65	n. e. 24 (36,9)	0,30 [0,13; 0,70]; 0,003

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^b)					
Fatigue	53	2,3 [1,6; 4,0] 40 (75,5)	65	1,4 [1,0; 2,8] 49 (75,4)	0,89 [0,58; 1,36]; 0,577
Übelkeit und Erbrechen	53	5,8 [2,8; 14,9] 35 (66,0)	65	4,5 [2,6; 11,3] 40 (61,5)	0,89 [0,55; 1,43]; 0,618
Schmerzen	53	11,5 [2,8; 27,1] 30 (56,6)	65	3,3 [2,2; 4,9] 46 (70,8)	0,63 [0,39; 1,02]; 0,053
Dyspnoe	53	4,4 [2,6; 17,7] 35 (66,0)	65	3,7 [2,1; 10,6] 41 (63,1)	0,93 [0,57; 1,50]; 0,739
Schlaflosigkeit	53	7,5 [2,1; n. b.] 29 (54,7)	65	4,2 [2,8; n. b.] 36 (55,4)	0,95 [0,58; 1,56]; 0,837
Appetitverlust	53	19,8 [5,6; n. b.] 24 (45,3)	65	8,5 [2,8; n. b.] 35 (53,8)	0,76 [0,45; 1,29]; 0,318
Verstopfung	53	2,8 [1,0; n. b.] 30 (56,6)	65	3,9 [2,1; 5,8] 42 (64,6)	0,89 [0,54; 1,45]; 0,573
Diarrhö	53	4,6 [2,4; 14,9] 36 (67,9)	65	5,7 [3,7; 28,5] 35 (53,8)	1,23 [0,76; 2,01]; 0,394
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^b)					
Lymphödem	53	2,8 [2,1; 4,4] 37 (69,8)	65	2,8 [1,7; 3,5] 49 (75,4)	0,86 [0,56; 1,33]; 0,501
urologische Symptome	53	n. e. [7,2; n. b.] 21 (39,6)	65	3,8 [2,1; 21,9] 36 (55,4)	0,58 [0,33; 1,01]; 0,053
gastrointestinale Symptome	53	21,6 [4,4; n. b.] 24 (45,3)	65	11,7 [6,5; n. b.] 32 (49,2)	0,92 [0,54; 1,59]; 0,774
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c				
Rücken- und Beckenschmerzen	53	21,6 [8,8; n. b.] 23 (43,4)	65	18,2 [4,6; n. b.] 30 (46,2)	0,87 [0,50; 1,51]; 0,628
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	1,5 [1,0; 2,1] 45 (84,9)	65	1,4 [0,9; 2,1] 56 (86,2)	0,88 [0,58; 1,32]; 0,509

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
muskulärer Schmerz	53	1,4 [0,9; 3,5] 42 (79,2)	65	2,1 [1,4; 2,9] 50 (76,9)	1,15 [0,76; 1,75]; 0,556
Haarausfall	53	0,8 [0,7; 0,8] 47 (88,7)	65	0,8 [0,7; 0,8] 61 (93,8)	1,15 [0,77; 1,71]; 0,574
Geschmacksveränderung	53	2,2 [0,9; 3,5] 35 (66,0)	65	2,2 [1,4; 3,0] 48 (73,8)	0,88 [0,57; 1,38]; 0,559
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)	53	n. e. 14 (26,4)	65	16,3 [4,2; n. b.] 28 (43,1)	0,56 [0,29; 1,08]; 0,080
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	53	12,9 [4,0; n. b.] 27 (50,9)	65	4,2 [2,0; 9,0] 46 (70,8)	0,63 [0,39; 1,04]; 0,067
körperliche Funktion	53	4,0 [2,1; 23,5] 31 (58,5)	65	3,7 [2,1; 10,8] 41 (63,1)	0,95 [0,59; 1,52]; 0,818
Rollenfunktion	53	4,4 [2,3; n. b.] 30 (56,6)	65	2,5 [1,4; 4,4] 47 (72,3)	0,62 [0,39; 1,00]; 0,052
emotionale Funktion	53	20,5 [3,5; n. b.] 27 (50,9)	65	13,9 [4,2; n. b.] 33 (50,8)	0,86 [0,51; 1,47]; 0,574
kognitive Funktion	53	4,0 [2,3; 8,8] 32 (60,4)	65	2,9 [2,1; 4,1] 48 (73,8)	0,70 [0,44; 1,11]; 0,119
soziale Funktion	53	4,2 [2,5; n. b.] 27 (50,9)	65	2,8 [1,5; 8,8] 47 (72,3)	0,58 [0,36; 0,94]; 0,024
EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ^e					
sexuelles Interesse	53	n. e. 10 (18,9)	65	n. e. 17 (26,2)	0,64 [0,29; 1,41]; 0,262
sexuelle Aktivität	53	n. e. 6 (11,3)	65	n. e. 5 (7,7)	1,22 [0,37; 4,01]; 0,738
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f				
negatives Körperbild ^g	53	1,4 [0,8; 4,0] 32 (60,4)	65	1,4 [0,9; 1,4] 52 (80,0)	0,71 [0,45; 1,11]; 0,126

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^h					
UEs (ergänzend dargestellt)	52	0,1 [0,0; 0,1] 52 (100)	65	0,1 [0,0; 0,1] 65 (100)	–
SUEs	52	n. e. 14 (26,9)	65	n. e. [13,5; n. b.] 20 (30,8)	0,79 [0,40; 1,58]; 0,493
schwere UEs ⁱ	52	3,2 [1,4; 5,2] 37 (71,2)	65	3,4 [1,9; 9,9] 42 (64,6)	1,18 [0,75; 1,85]; 0,493
Abbruch wegen UEs ^j	52	n. e. 9 (17,3)	65	n. e. 11 (16,9)	0,88 [0,35; 2,23]; 0,795
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^k	52	2,8 [0,7; 4,6] 38 (73,1)	65	n. e. [3,9; n. b.] 24 (36,9)	–
immunvermittelte SUEs ^k	52	n. e. 2 (3,8)	65	n. e. 1 (1,5)	1,67 [0,13; 20,95]; 0,687
immunvermittelte schwere UEs ^{i, k}	52	n. e. 10 (19,2)	65	n. e. 0	k. A. ^l
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^m				
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	52	n. e. 4 (7,7)	65	n. e. [13,3; n. b.] 16 (24,6)	0,25 [0,08; 0,78]; 0,010

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>c. 81 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. 82 % der Patientinnen hatten keinen Wert zu Baseline und gingen daher nicht in die Analyse ein.</p> <p>g. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>h. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden im Kontrollarm unter UEs 2 (3,1 %) Patientinnen mit Ereignis für das PT „Krebsschmerzen“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert.</p> <p>i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>j. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>k. Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), wobei nur immunvermittelte UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 als immunvermittelt gewertet werden konnten.</p> <p>l. Der pU macht keine Angaben zu HR (inklusive 95 %-KI) 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 (siehe Abbildung 32) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen.</p> <p>m. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor (siehe Abschnitt I 4.4). 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 ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Kribbel- und Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

Für den Endpunkt Kribbel- und Taubheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus zu Baseline vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III oder rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen jeweils nicht belegt.

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

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

Sexuelle / vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

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

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 (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Es ergibt sich in der zusammengefassten Subgruppe der Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs macht der pU 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 (siehe Abbildung 32) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel auszugehen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Paclitaxel.

Immunvermittelte SUEs

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

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

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

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

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
RUBY						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	10	n. e. [2,4; n. b.] 3 (30,0)	14	n. e. 1 (7,1)	4,89 [0,51; 47,12]	0,128
primär FIGO- Stadium IV	16	n. e. 2 (12,5)	19	18,2 [11,6; n. b.] 10 (52,6)	0,22 [0,05; 1,01]	0,033
rezidivierend	27	n. e. 2 (7,4)	32	24,0 [20,3; n. b.] 13 (40,6)	0,14 [0,03; 0,62]	0,003
					Interaktion ^c :	0,029
primär FIGO- Stadium III	10	n. e. [2,4; n. b.] 3 (30,0)	14	n. e. 1 (7,1)	4,89 [0,51; 47,12]	0,128
primär FIGO- Stadium IV und rezidivierend ^d	43 ^e	k. A. 4 (9,3) ^e	51 ^e	k. A. 23 (45,1) ^e	0,17 [0,06; 0,51] ^f	0,001 ^f
					Interaktion ^g :	0,009
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^h)						
Kribbel- / Taubheitsgefühl						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	10	1,4 [0,7; 2,1] 9 (90,0)	14	1,2 [0,8; 2,1] 12 (85,7)	0,84 [0,35; 2,01]	0,699
primär FIGO- Stadium IV	16	3,5 [2,1; 6,1] 11 (68,8)	19	0,8 [0,7; 2,1] 18 (94,7)	0,38 [0,18; 0,84]	0,012
rezidivierend	27	1,0 [0,8; 2,1] 25 (92,6)	32	1,8 [1,4; 2,3] 26 (81,3)	1,35 [0,77; 2,36]	0,317
					Interaktion ^c :	0,037

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel		Placebo + Carboplatin + Paclitaxel		Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Schwere UEsⁱ						
Krankheitsstatus zu Baseline						
primär FIGO- Stadium III	10	3,2 [0,0; 4,6] 9 (90,0)	14	16,5 [2,6; n. b.] 6 (42,9)	5,83 [1,74; 19,59]	0,001
primär FIGO- Stadium IV	15	4,1 [0,3; 11,3] 10 (66,7)	19	2,4 [0,7; 4,5] 15 (78,9)	0,75 [0,34; 1,70]	0,486
rezidivierend	27	2,7 [1,0; 25,6] 18 (66,7)	32	2,3 [1,4; 9,9] 21 (65,6)	0,91 [0,48; 1,74]	0,763
					Interaktion ^c :	0,013
primär FIGO- Stadium III	10	3,2 [0,0; 4,6] 9 (90,0)	14	16,5 [2,6; n. b.] 6 (42,9)	5,83 [1,74; 19,59]	0,001
primär FIGO- Stadium IV und rezidivierend ^d	42 ^e	k. A. 28 (66,7) ^e	51 ^e	k. A. 36 (70,6) ^e	0,84 [0,51; 1,40] ^f	0,511 ^f
					Interaktion ^g :	0,004
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)						
b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstatus zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend)						
c. p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells						
d. Zusammenfassung der Subgruppen primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend						
e. eigene Berechnung						
f. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend (Modell mit festem Effekt)						
g. eigene Berechnung: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend						
h. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

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

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-EN24)

Kribbel- und Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

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

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

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

Nebenwirkungen

schwere UEs

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

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

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

Symptomatik

Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24)

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

Harnwegsinfektionen (UEs)

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

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	n. e. vs. n. e. HR: 4,89 [0,51; 47,12] p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
primär FIGO- Stadium IV und rezidivierend	k. A. HR: 0,17 [0,06; 0,51] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	2,3 vs. 1,4 HR: 0,89 [0,58; 1,36] p = 0,577	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	5,8 vs. 4,5 HR: 0,89 [0,55; 1,43] p = 0,618	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	11,5 vs. 3,3 HR: 0,63 [0,39; 1,02] p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	4,4 vs. 3,7 HR: 0,93 [0,57; 1,50] p = 0,739	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	7,5 vs. 4,2 HR: 0,95 [0,58; 1,56] p = 0,837	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	19,8 vs. 8,5 HR: 0,76 [0,45; 1,29] p = 0,318	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	2,8 vs. 3,9 HR: 0,89 [0,54; 1,45] p = 0,573	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,6 vs. 5,7 HR: 1,23 [0,76; 2,01] p = 0,394	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Lymphödem	2,8 vs. 2,8 HR: 0,86 [0,56; 1,33] p = 0,501	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
urologische Symptome	n. e. vs. 3,8 HR: 0,58 [0,33; 1,01] p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	21,6 vs. 11,7 HR: 0,92 [0,54; 1,59] p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rücken- und Beckenschmerzen	21,6 vs. 18,2 HR: 0,87 [0,50; 1,51] p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kribbel- / Taubheitsgefühl		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	1,4 vs. 1,2 HR: 0,84 [0,35; 2,01] p = 0,699	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
primär FIGO-Stadium IV	3,5 vs. 0,8 HR: 0,38 [0,18; 0,84] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
rezidivierend	1,0 vs. 1,8 HR: 1,35 [0,77; 2,36] p = 0,317	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
muskulärer Schmerz	1,4 vs. 2,1 HR: 1,15 [0,76; 1,75] p = 0,556	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	0,8 vs. 0,8 HR: 1,15 [0,77; 1,71] p = 0,574	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschmacksveränderung	2,2 vs. 2,2 HR: 0,88 [0,57; 1,38] p = 0,559	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte	n. e. vs. 16,3 HR: 0,56 [0,29; 1,08] p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	12,9 vs. 4,2 HR: 0,63 [0,39; 1,04] p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,0 vs. 3,7 HR: 0,95 [0,59; 1,52] p = 0,818	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	4,4 vs. 2,5 HR: 0,62 [0,39; 1,00] p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	20,5 vs. 13,9 HR: 0,86 [0,51; 1,47] p = 0,574	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,0 vs. 2,9 HR: 0,70 [0,44; 1,11] p = 0,119	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,2 vs. 2,8 HR: 0,58 [0,36; 0,94] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-EN24 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
sexuelles Interesse	n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,29; 1,41] p = 0,262	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,37; 4,01] p = 0,738	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
negatives Körperbild	1,4 vs. 1,4 HR: 0,71 [0,45; 1,11] p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,40; 1,58] p = 0,493	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
Krankheitsstatus zu Baseline		
primär FIGO-Stadium III	3,2 vs. 16,5 HR: 5,83 [1,74; 19,59] HR: 0,17 [0,05; 0,58] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
primär FIGO- Stadium IV und rezidivierend	k. A. HR: 0,84 [0,51; 1,40] p = 0,511	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,35; 2,23] p = 0,795	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,67 [0,13; 20,95] p = 0,687	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. (Patientinnen mit Ereignis: 19 % vs. 0 %) HR: k. A. p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich ^c
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,08; 0,78] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

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

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin + Paclitaxel

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

In der Gesamtschau zeigen sich 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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem ^b Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Carboplatin + Paclitaxel ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium III: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^e ▪ Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierend: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^e
<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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Studie RUBY für alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, die für eine systemische Therapie infrage kommen, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. GlaxoSmithKline. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY); study 213361; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
3. GlaxoSmithKline. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY); study 213361; Clinical Study Report Dostarlimab [unveröffentlicht]. 2023.
4. Tesaro. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-Paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) [online]. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11.
5. Tesaro. A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796>.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 2023; 388(23): 2145-2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.
7. GSK. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

11. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
12. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
13. ClinicalTrials.gov. SMARAGD - Clinical Research Platform on Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal and Endometrial Cancer Treatment and Outcomes (data on file) [online]. 2023 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129969>.
14. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21(2): 181-209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
15. European Medicines Agency. Jemperli; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I): Firth correction for Cox models in the case of zero events [online]. 2023 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.
18. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.
19. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events [online]. 2023 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Addendum zum Auftrag A21-60 [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-123_isatuximab_addendum-zum-auftrag-a21-60_v1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Dostarlimab

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Dostarlimab OR TSR-042 [Other terms]

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 OR (TSR 042) OR TSR042

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
Dostarlimab OR TSR-042 OR TSR 042 OR TSR042

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

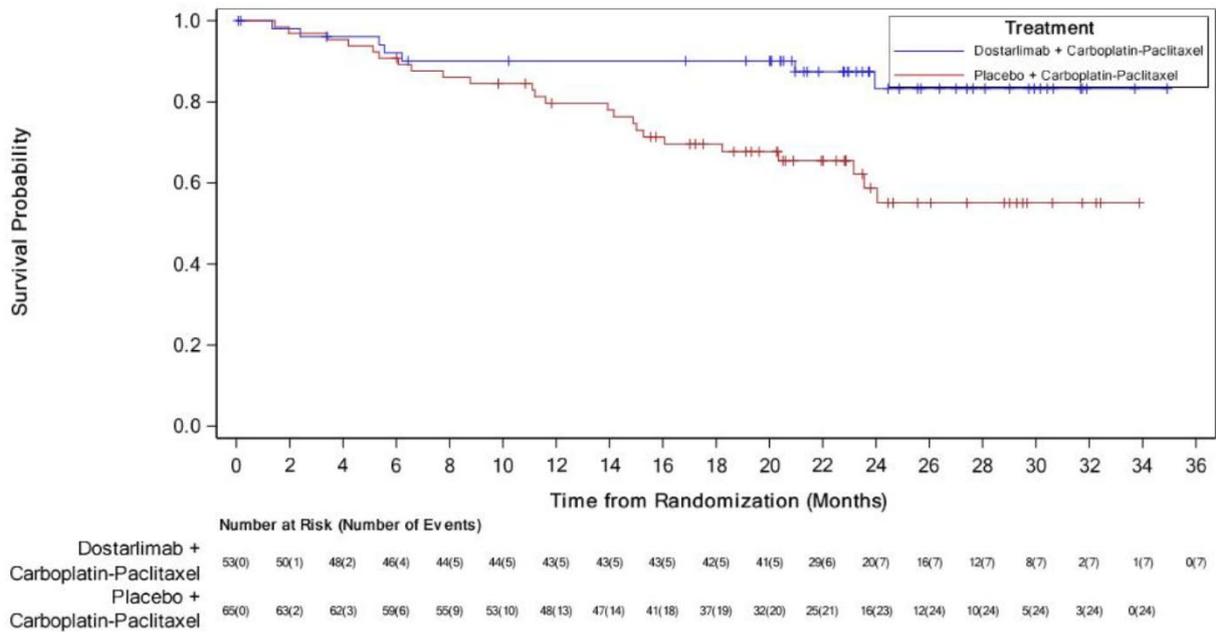


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 28.09.2022)

I Anhang B.2 Morbidität

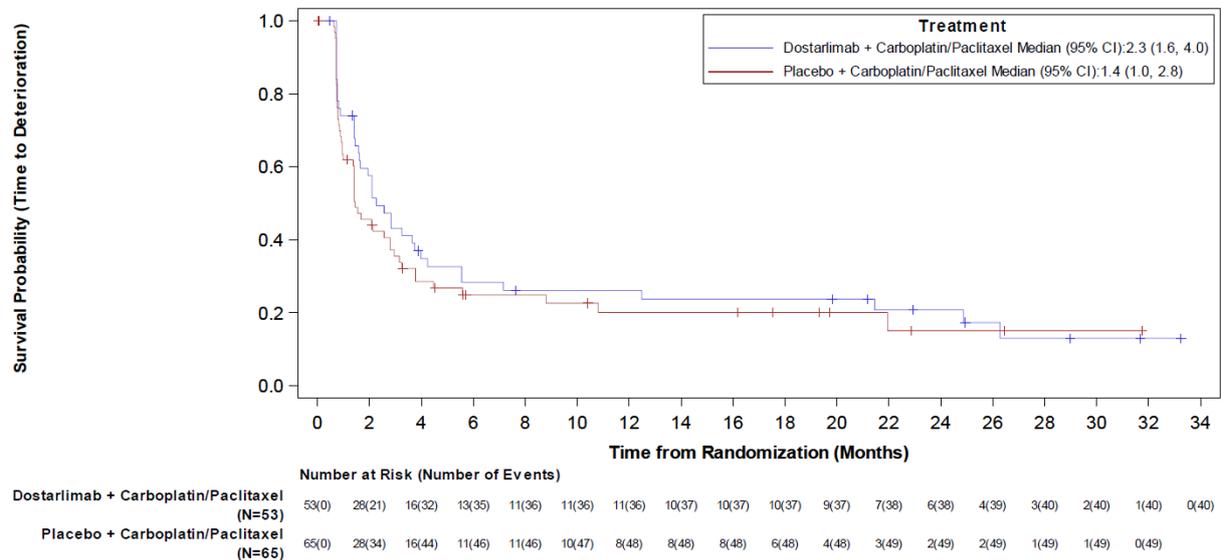


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

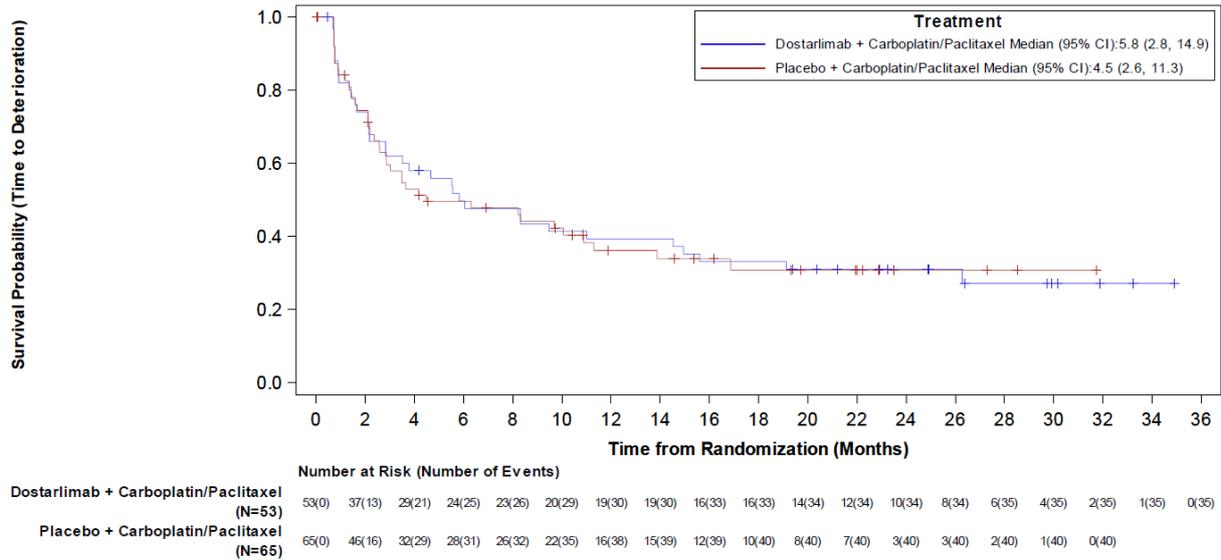


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

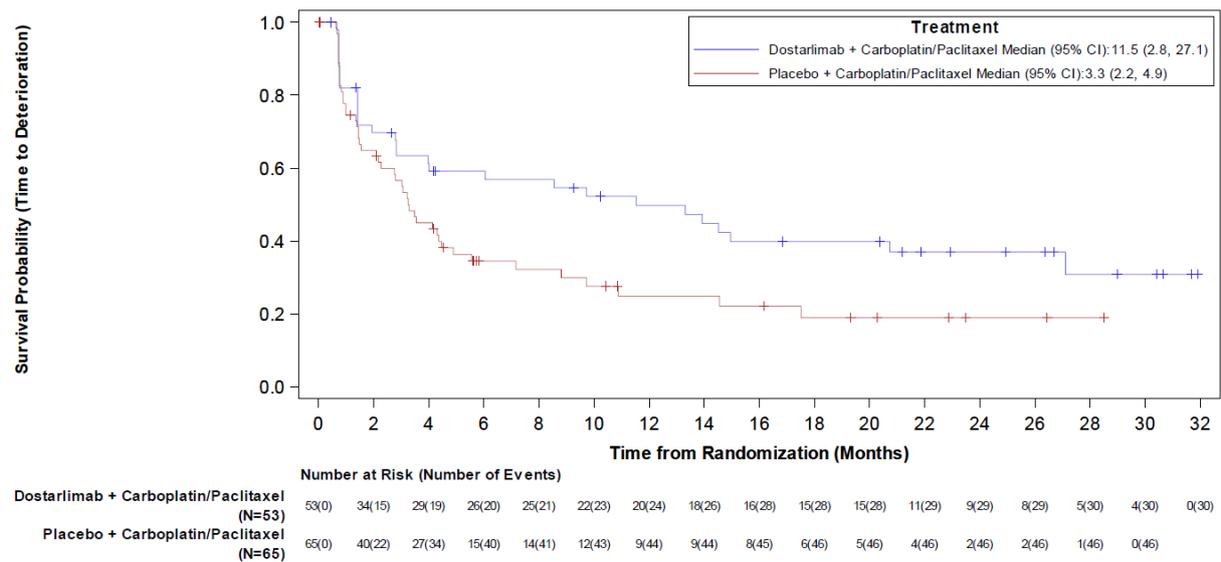


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

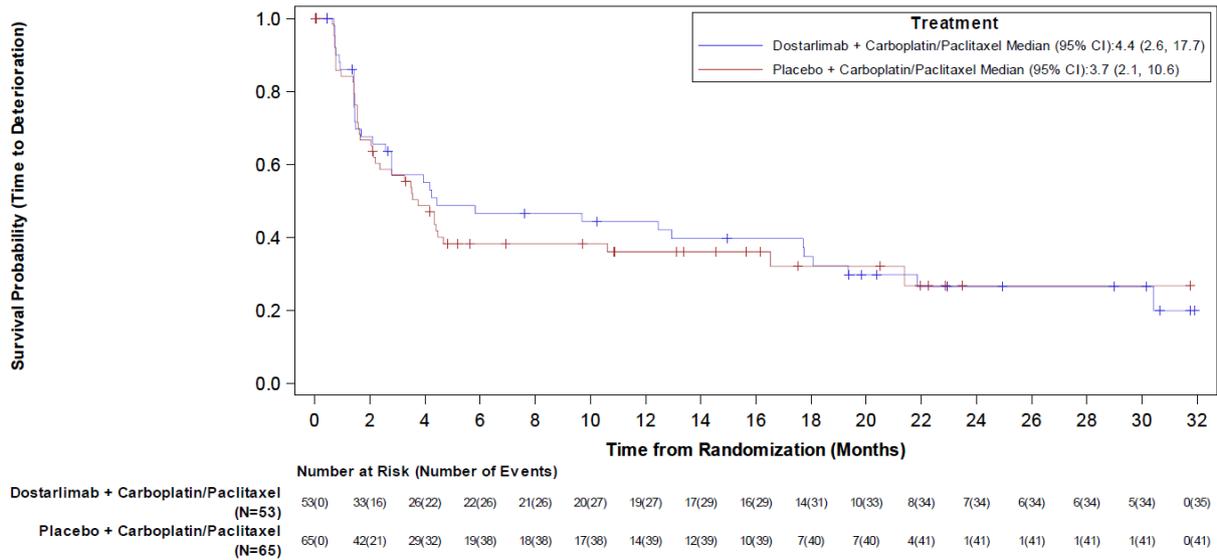


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

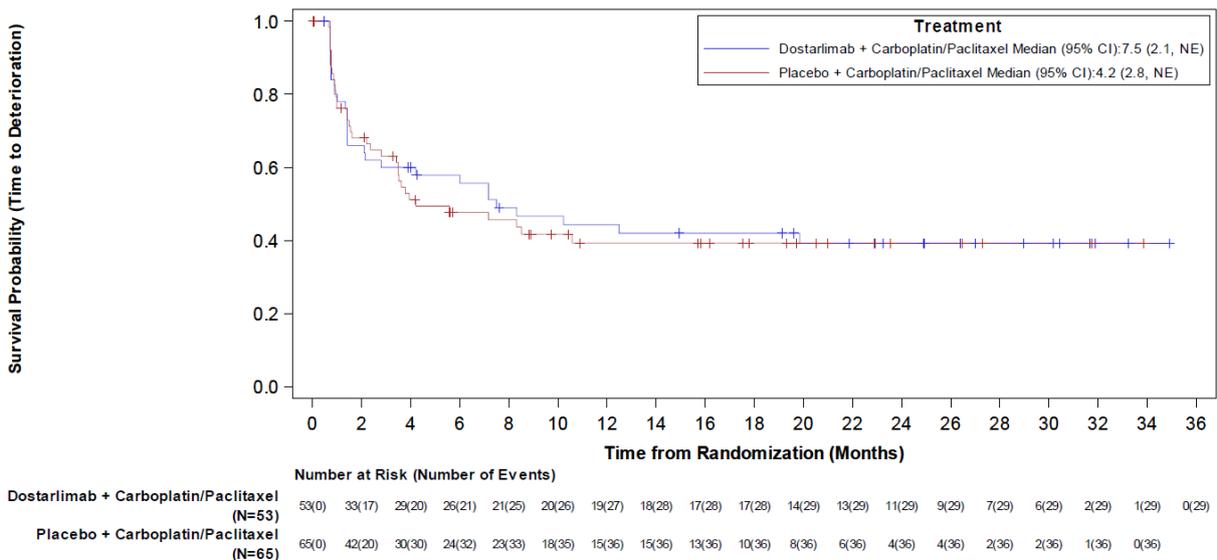


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

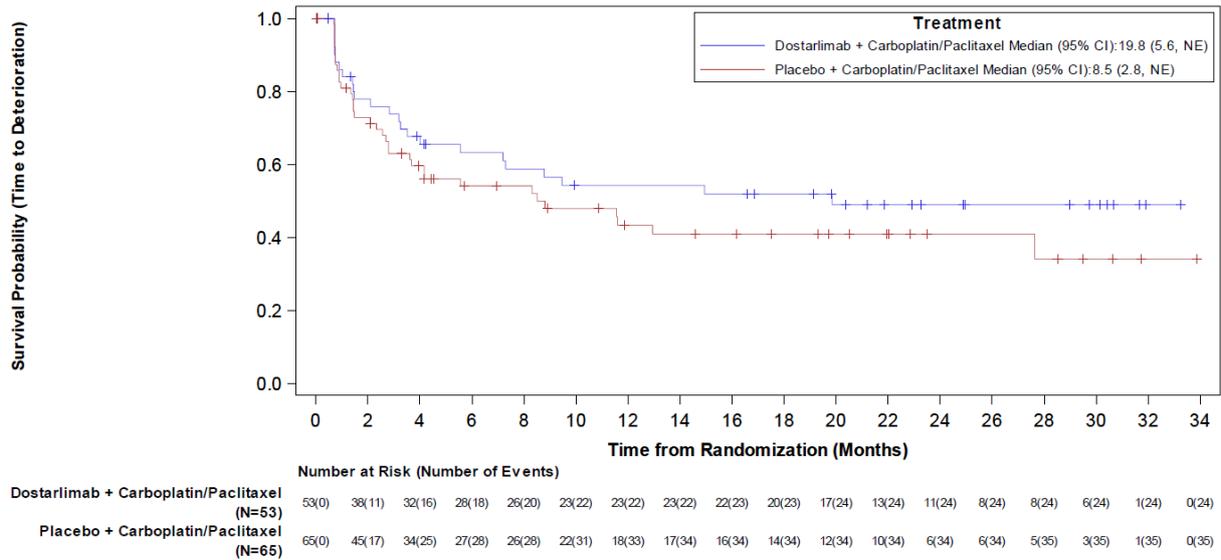


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

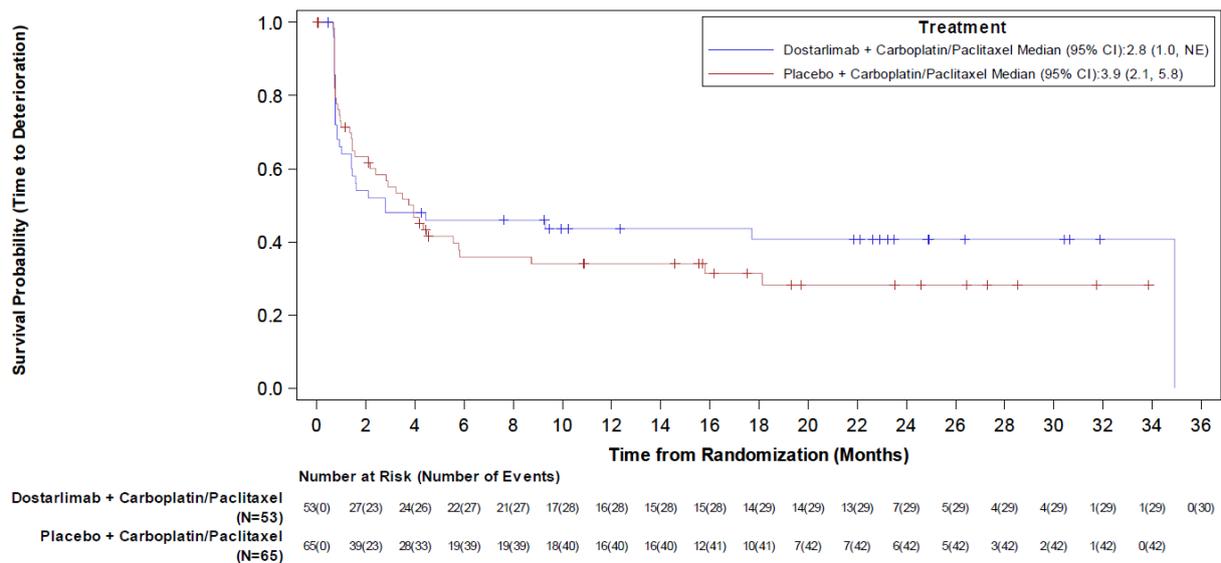


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

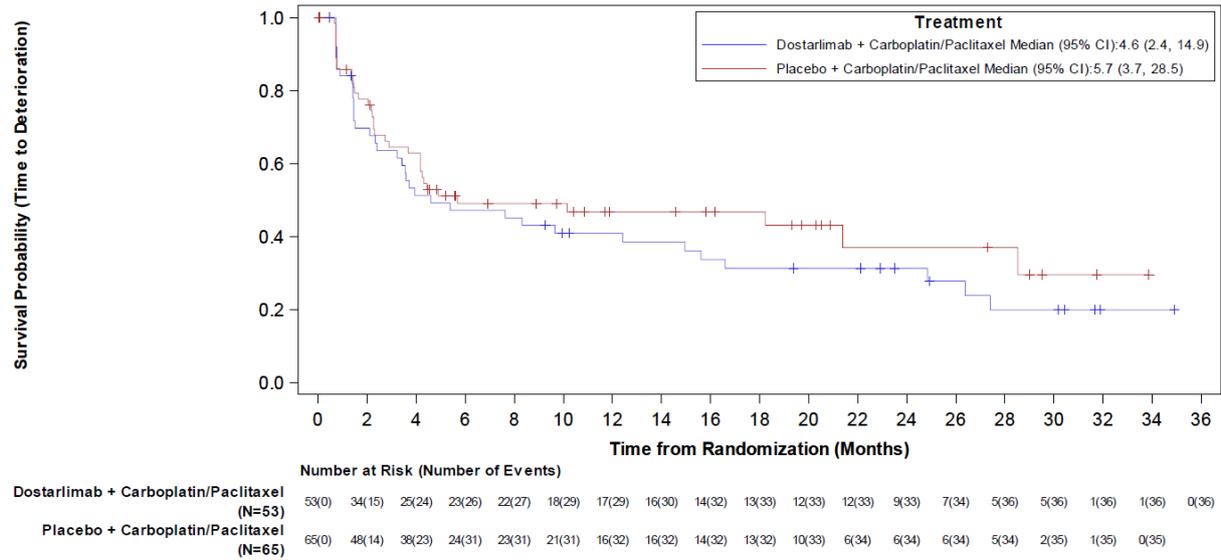


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

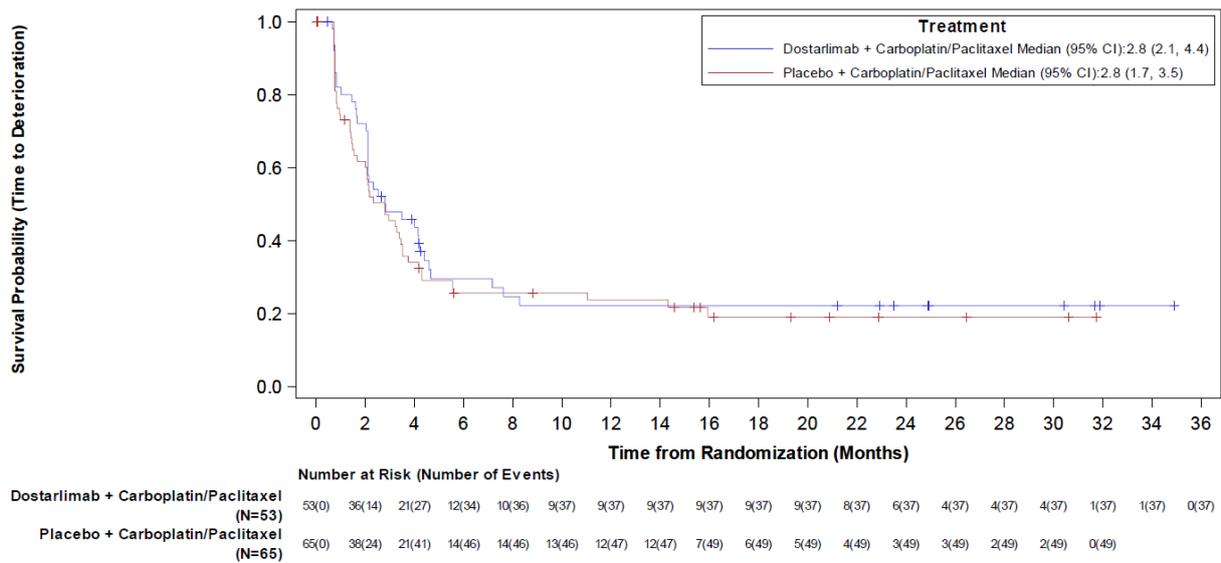


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

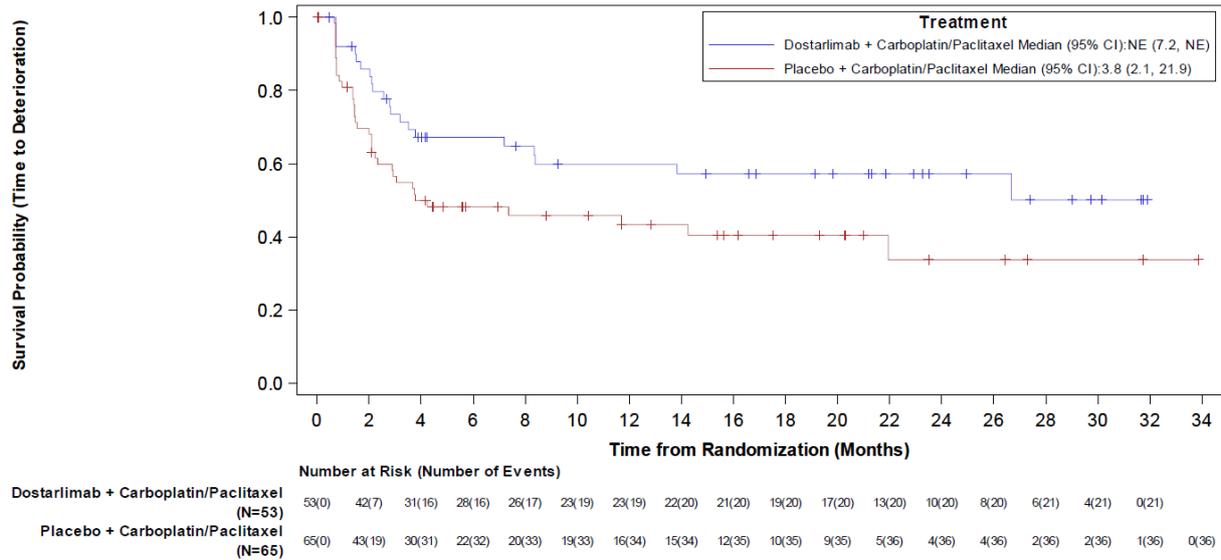


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

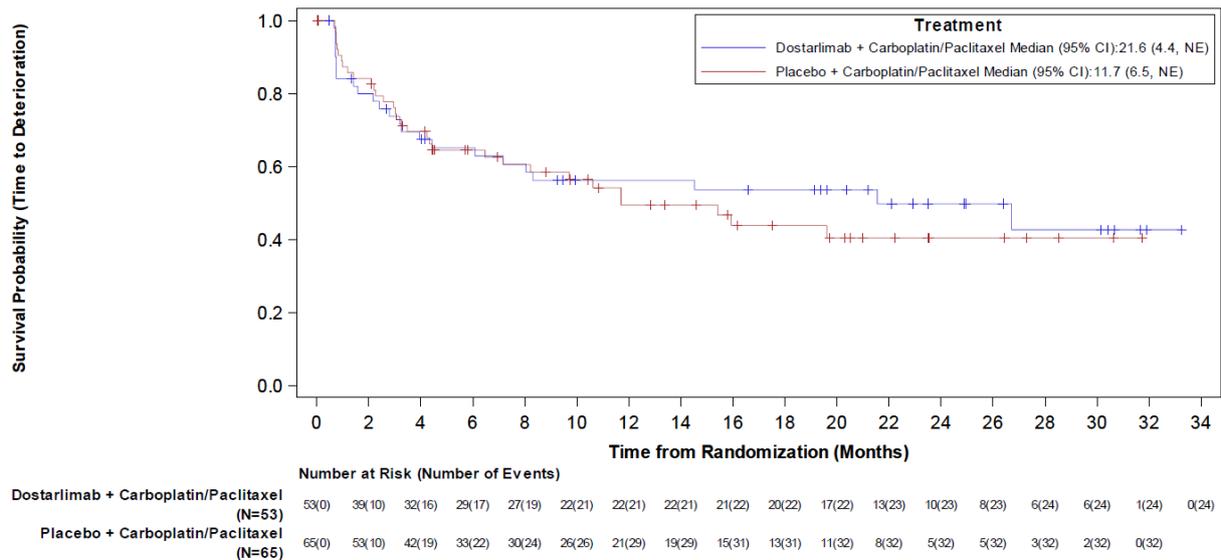


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Symptome (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

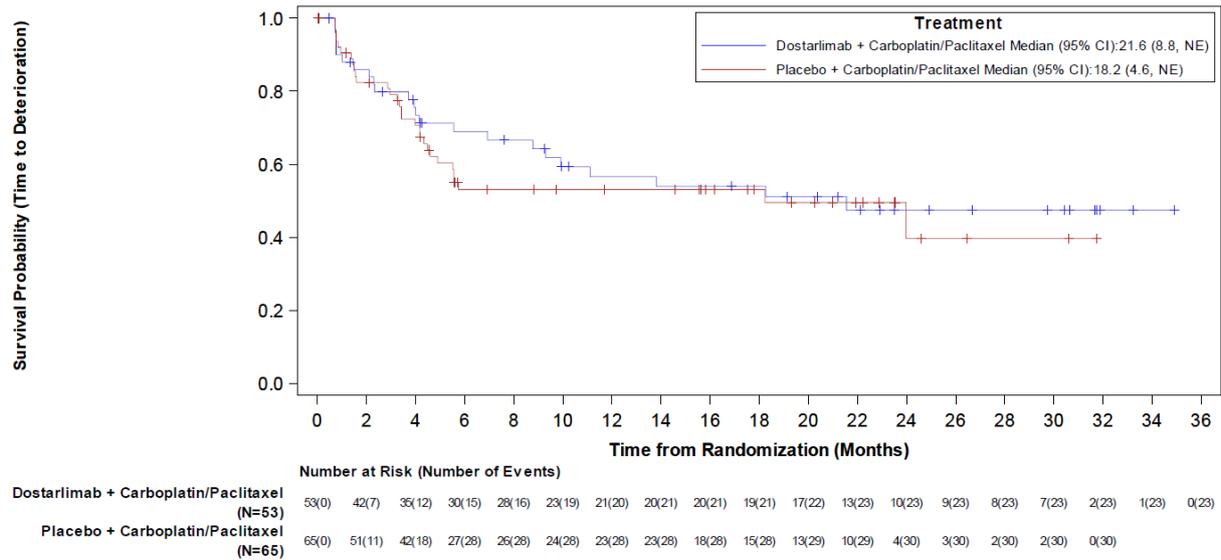


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

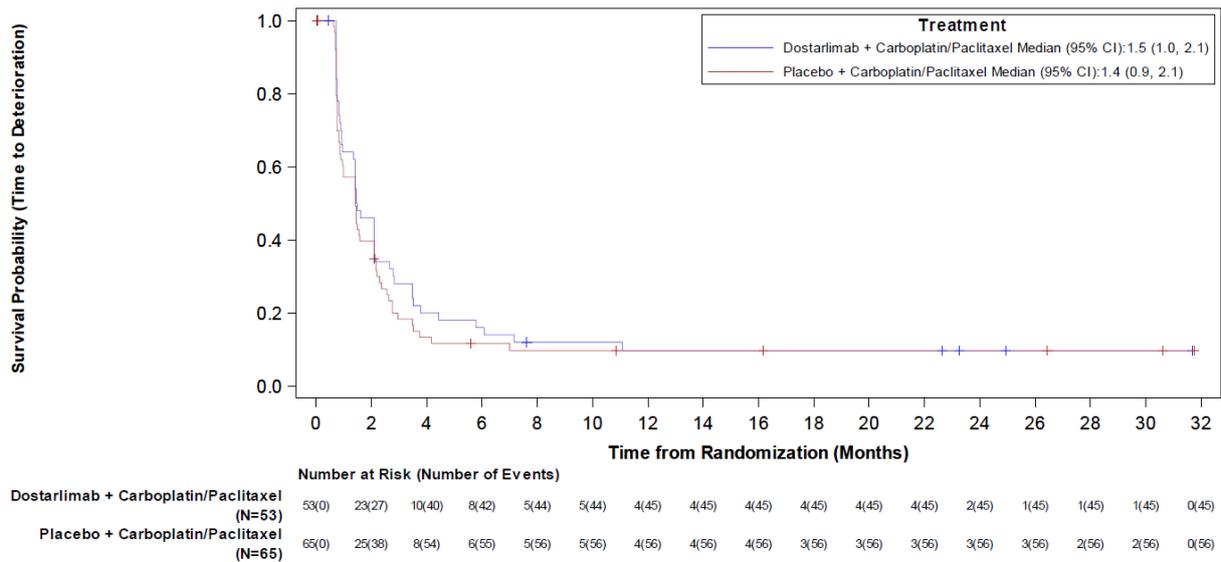


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

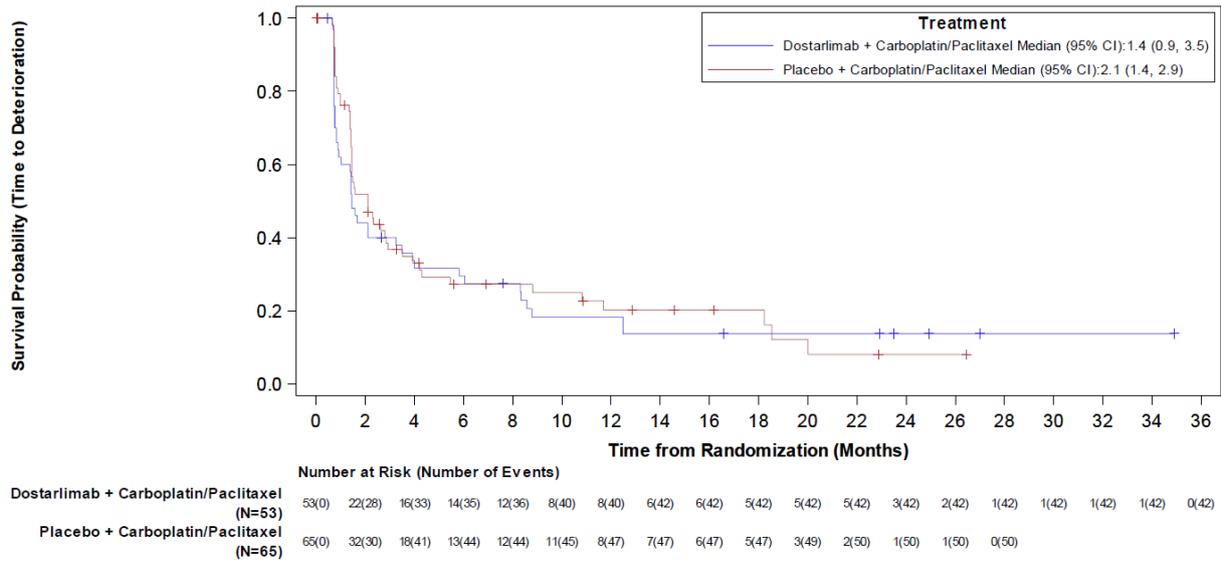


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

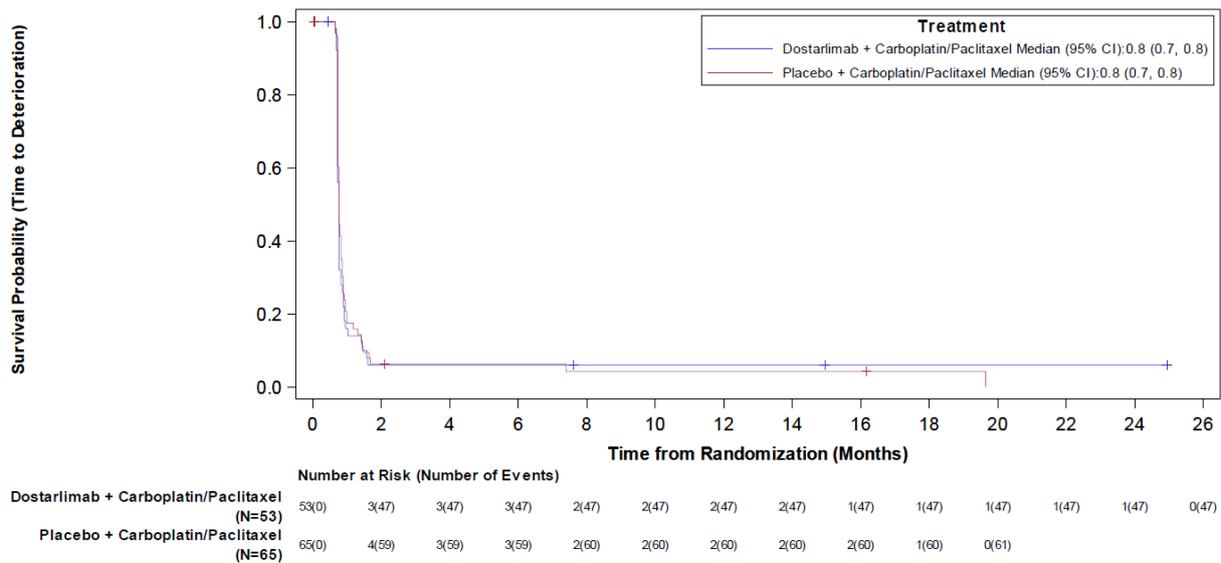


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

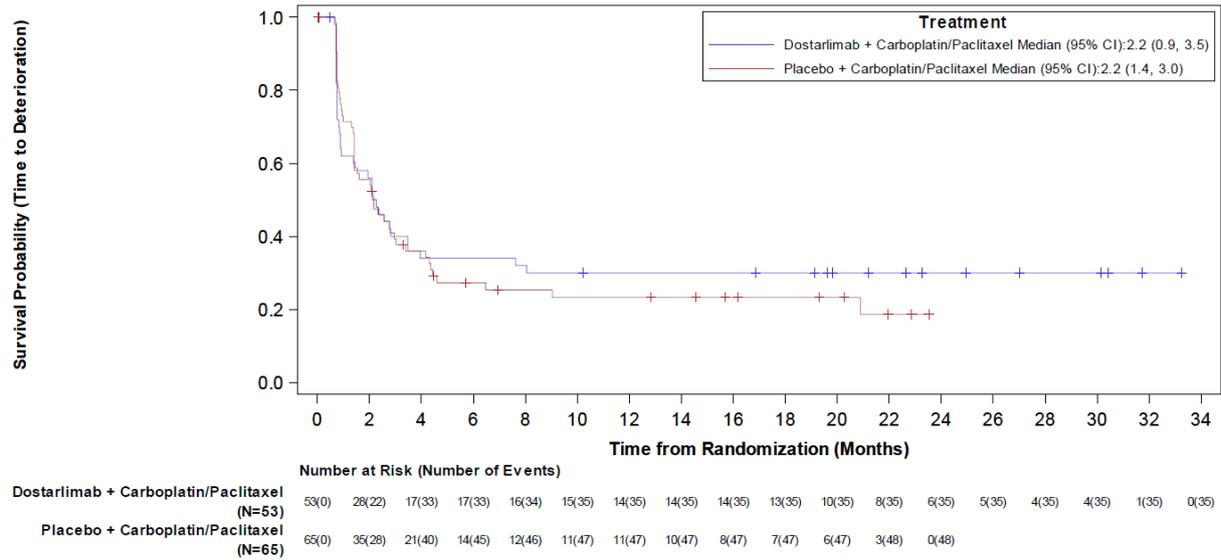


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Geschmacksveränderungen (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

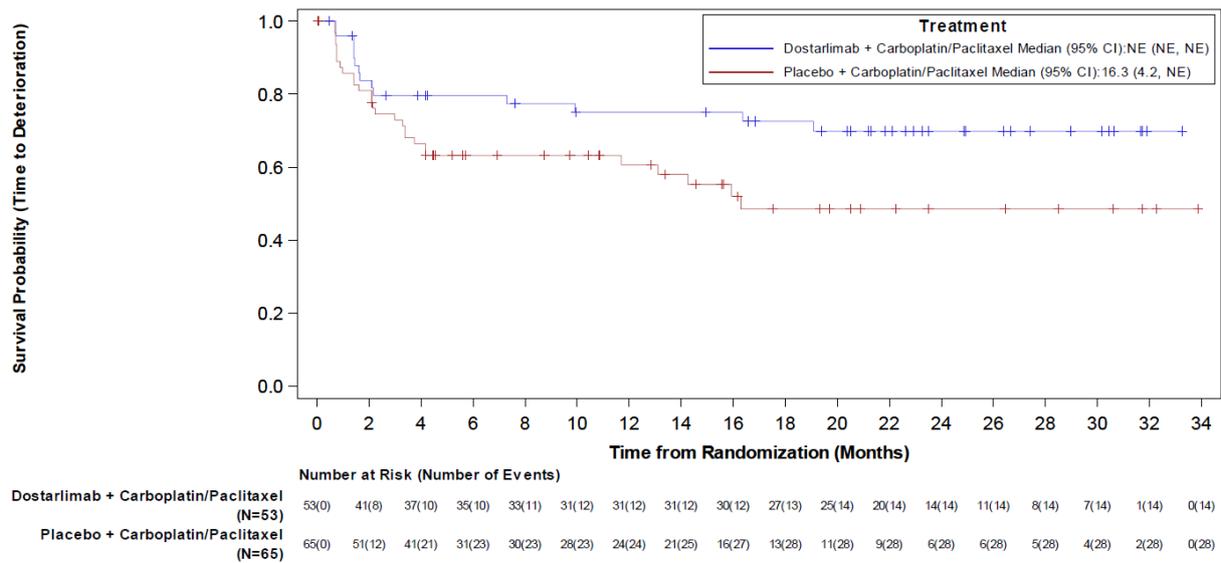


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

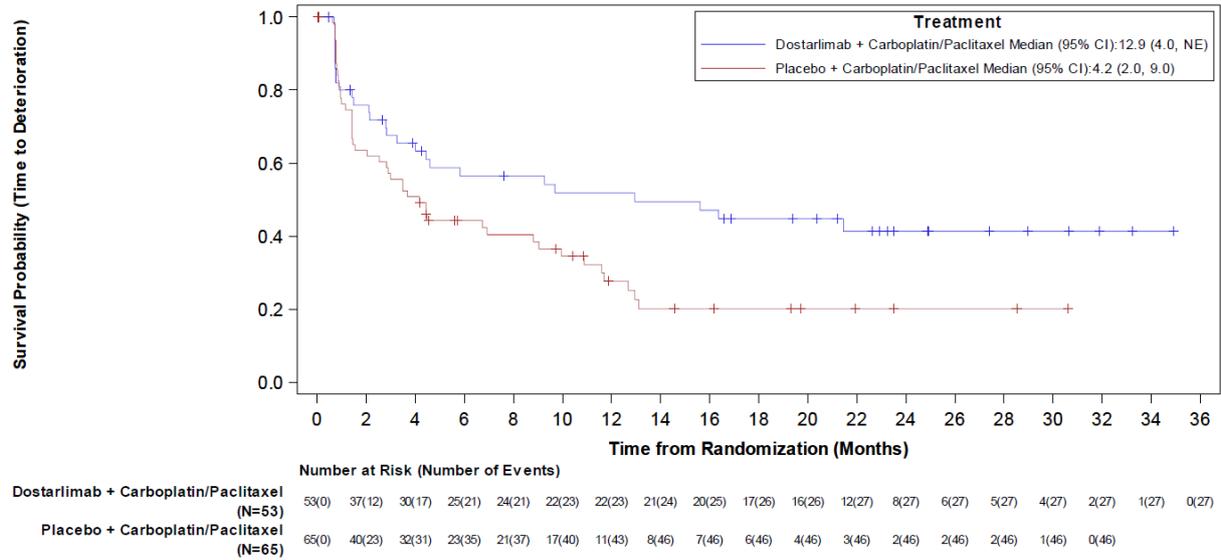


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

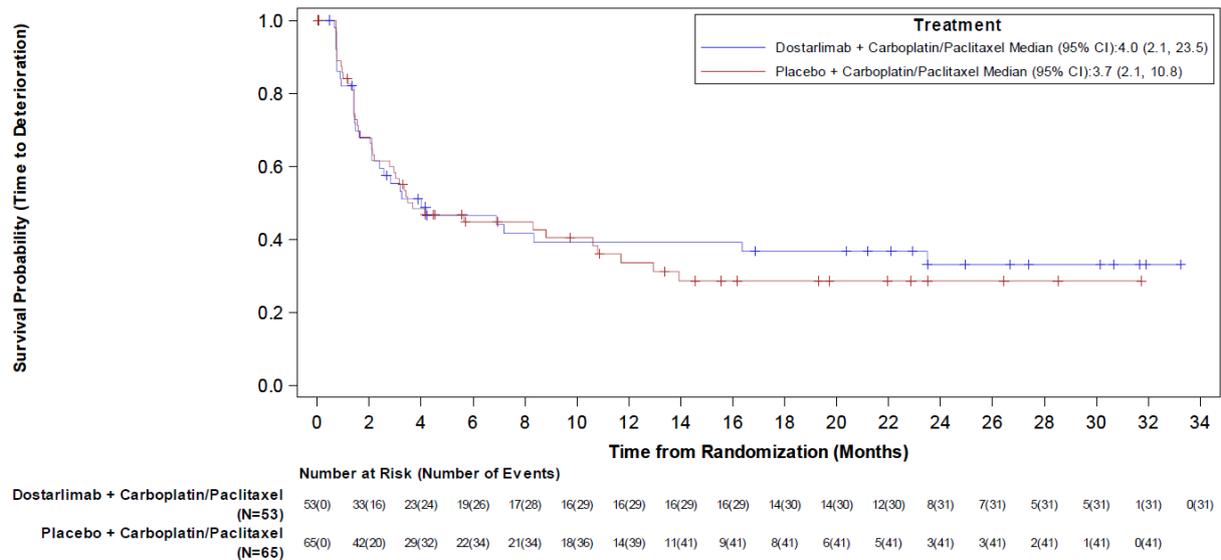


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

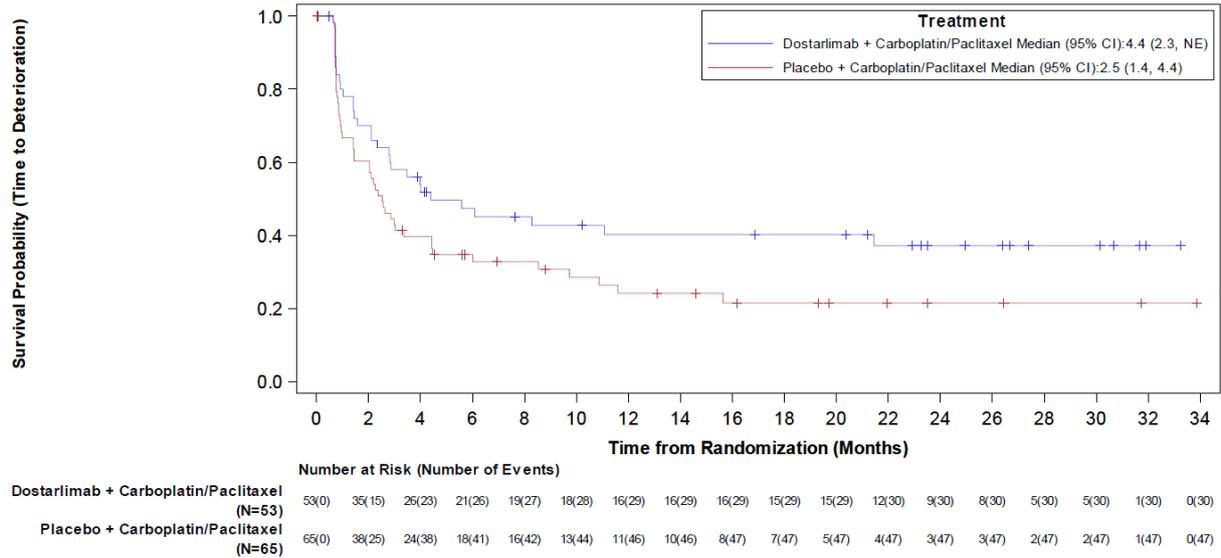


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

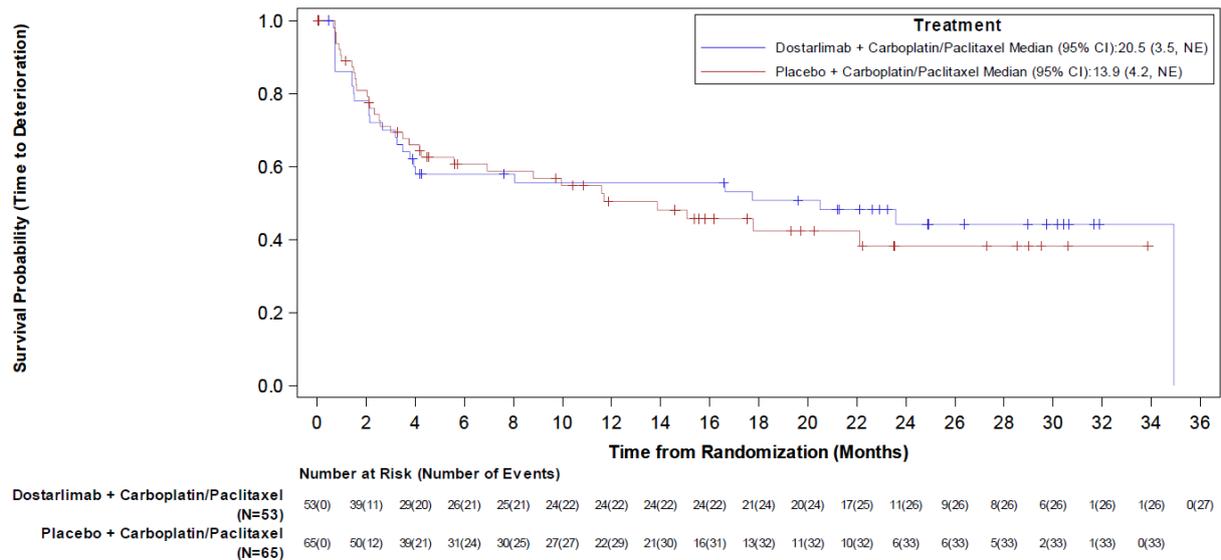


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

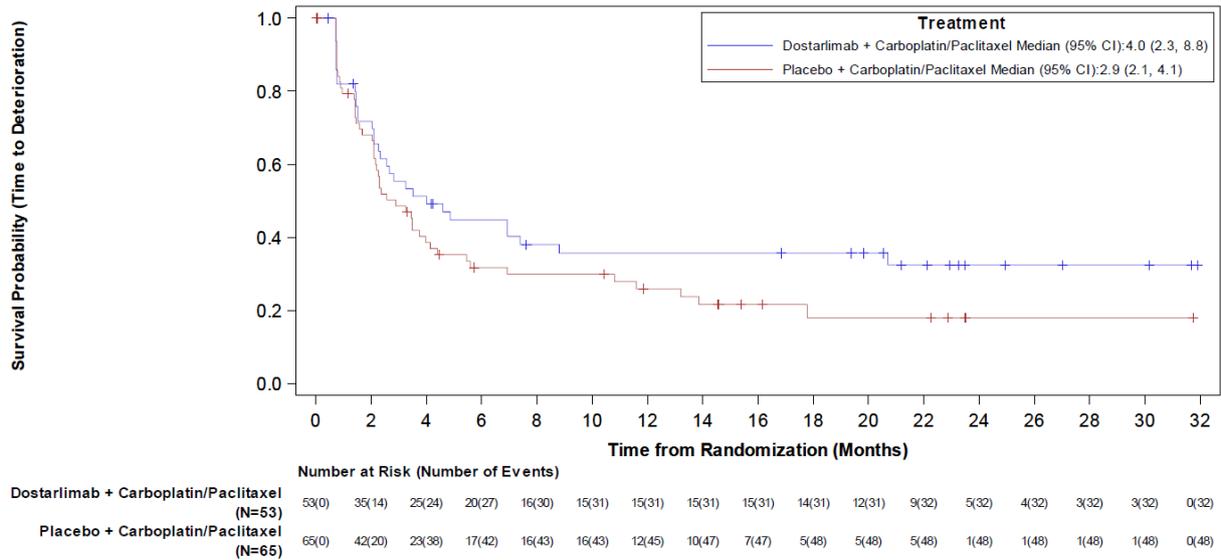


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

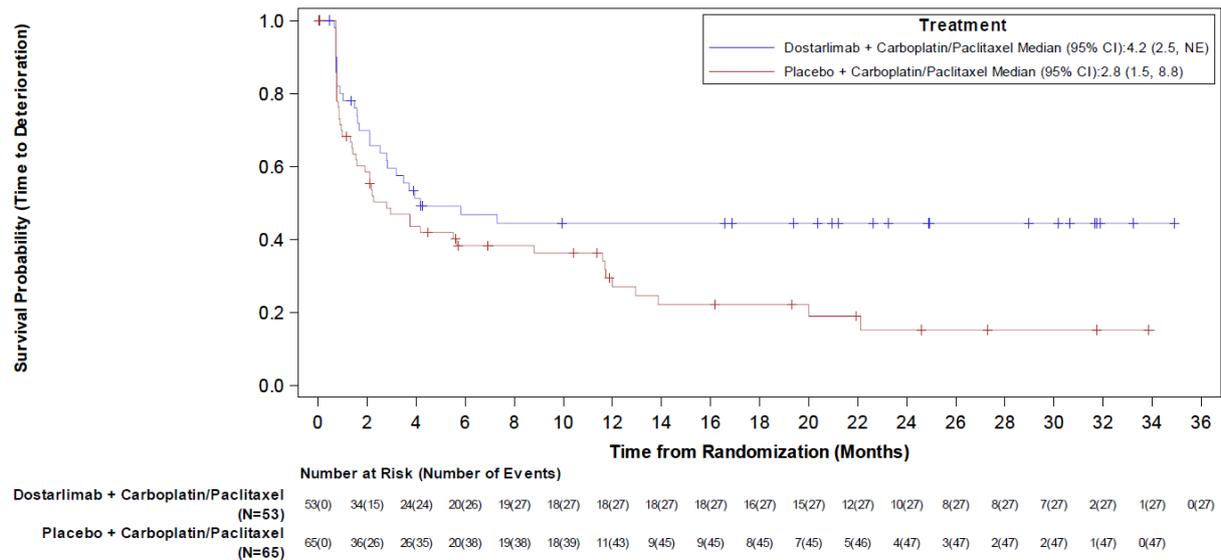


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

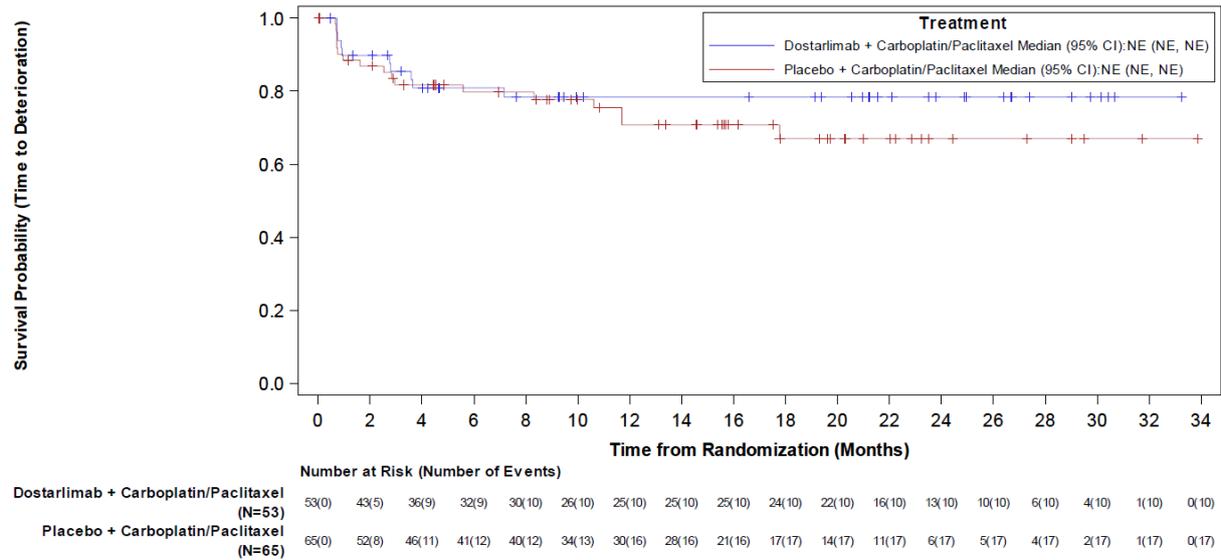


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelles Interesse (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

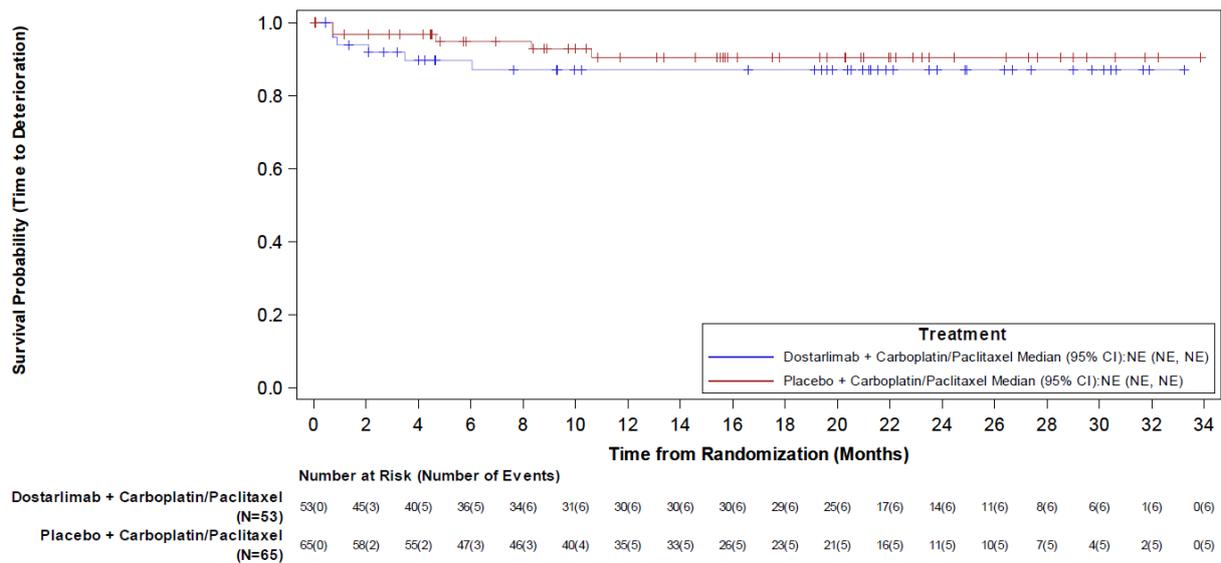


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

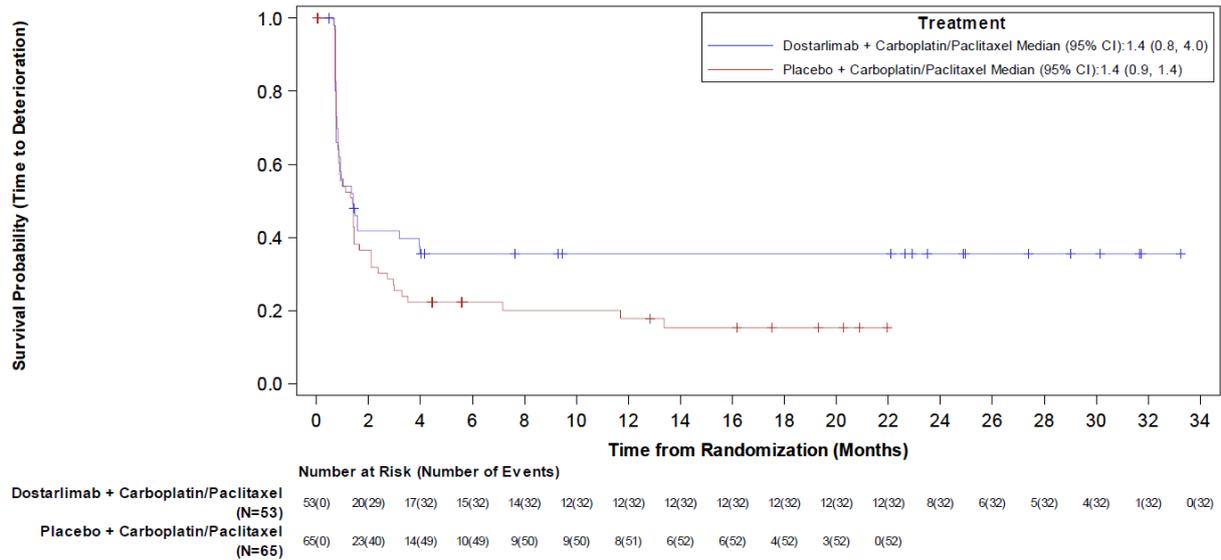


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt: 28.09.2022)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

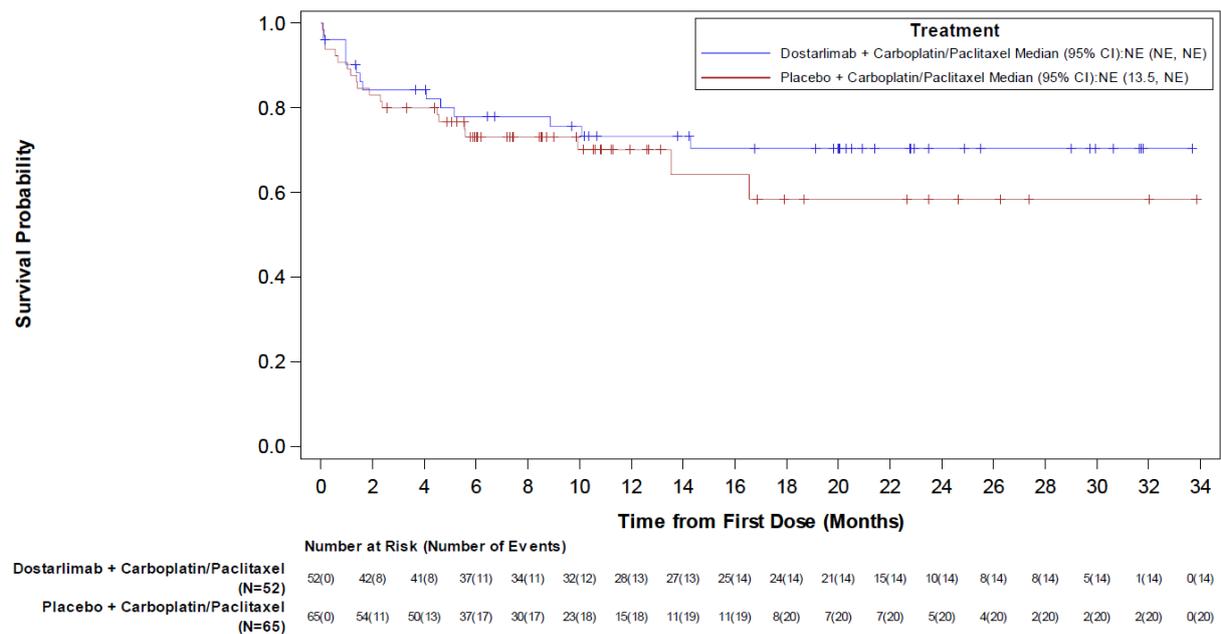


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 28.09.2022)

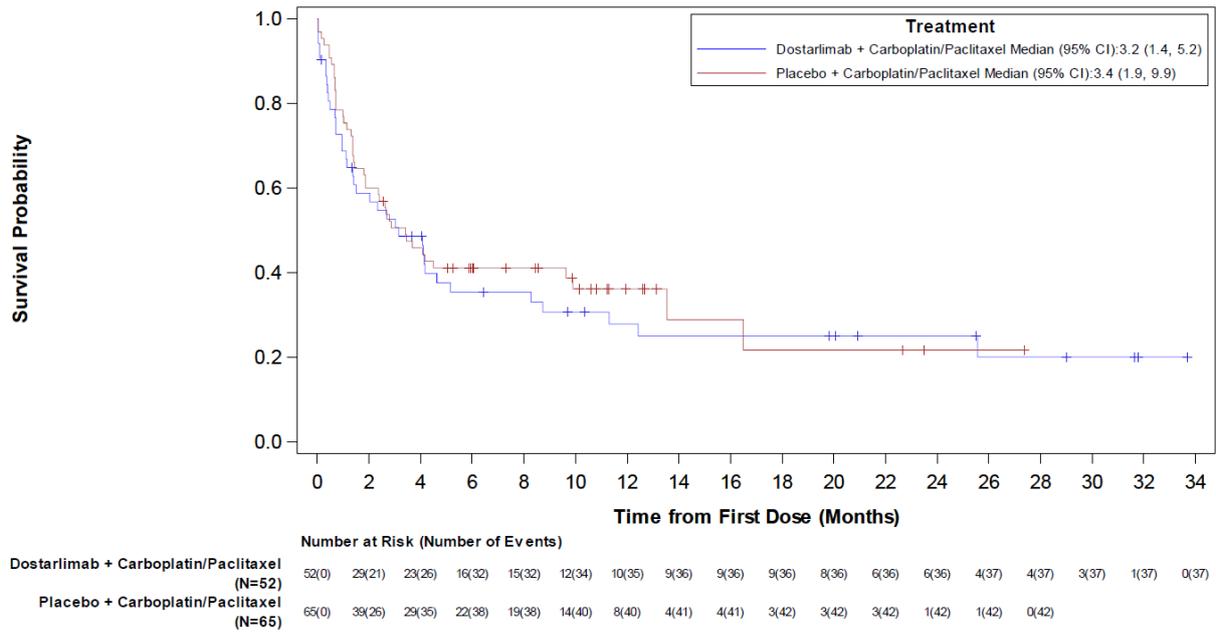


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 28.09.2022)

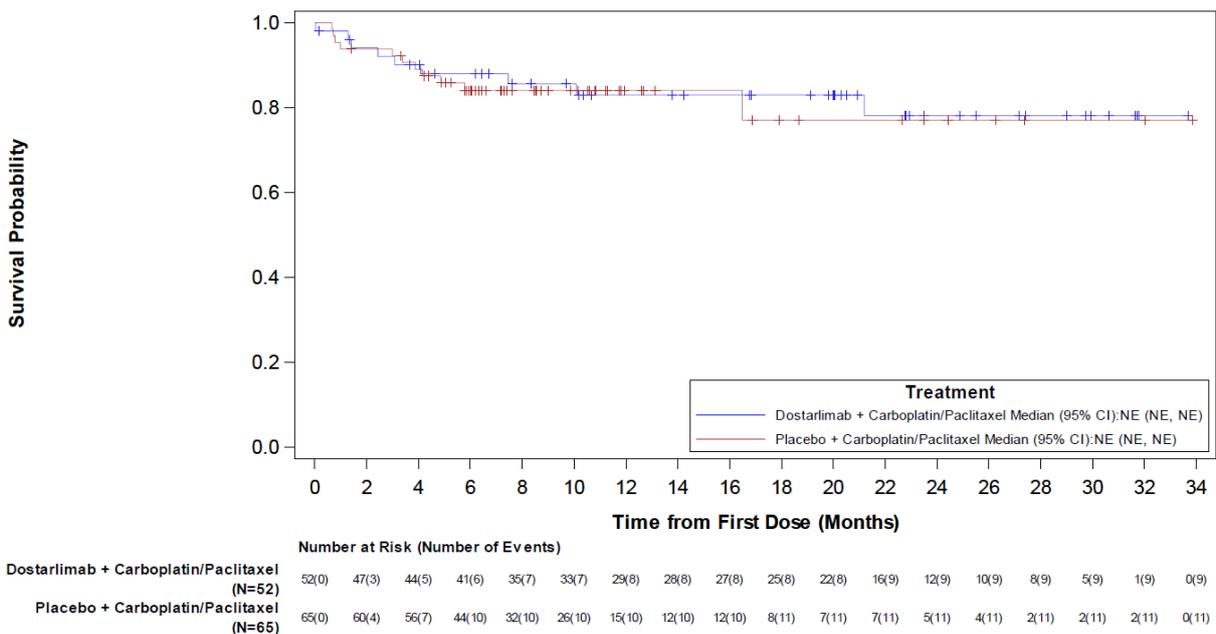


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 28.09.2022)

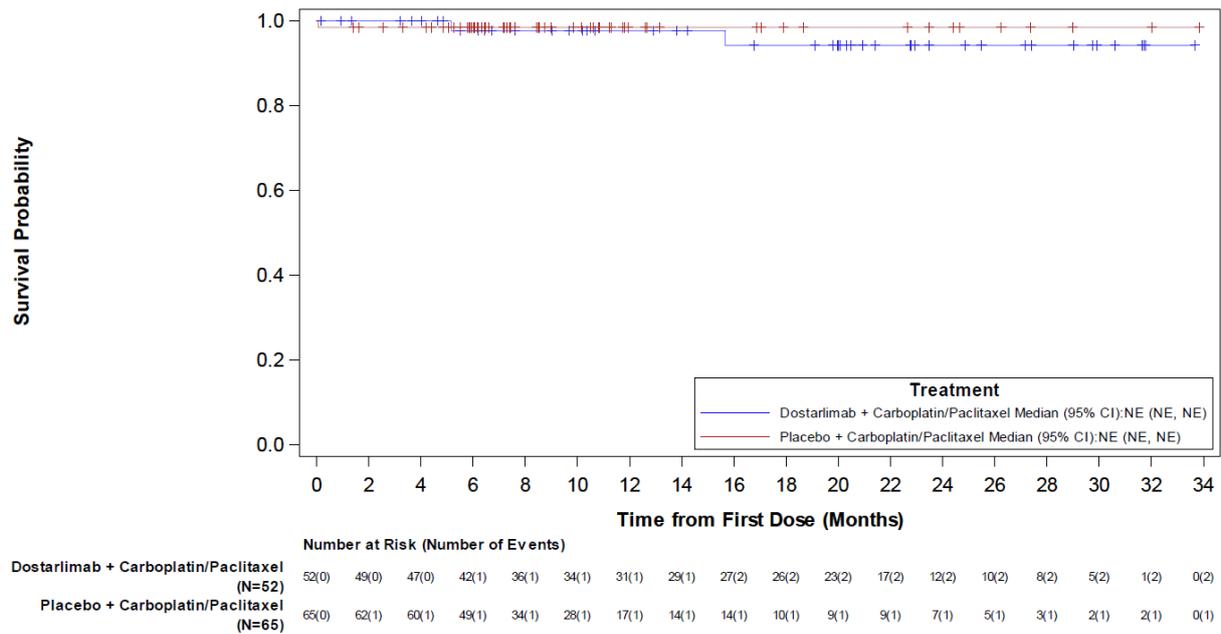


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Datenschnitt: 28.09.2022)

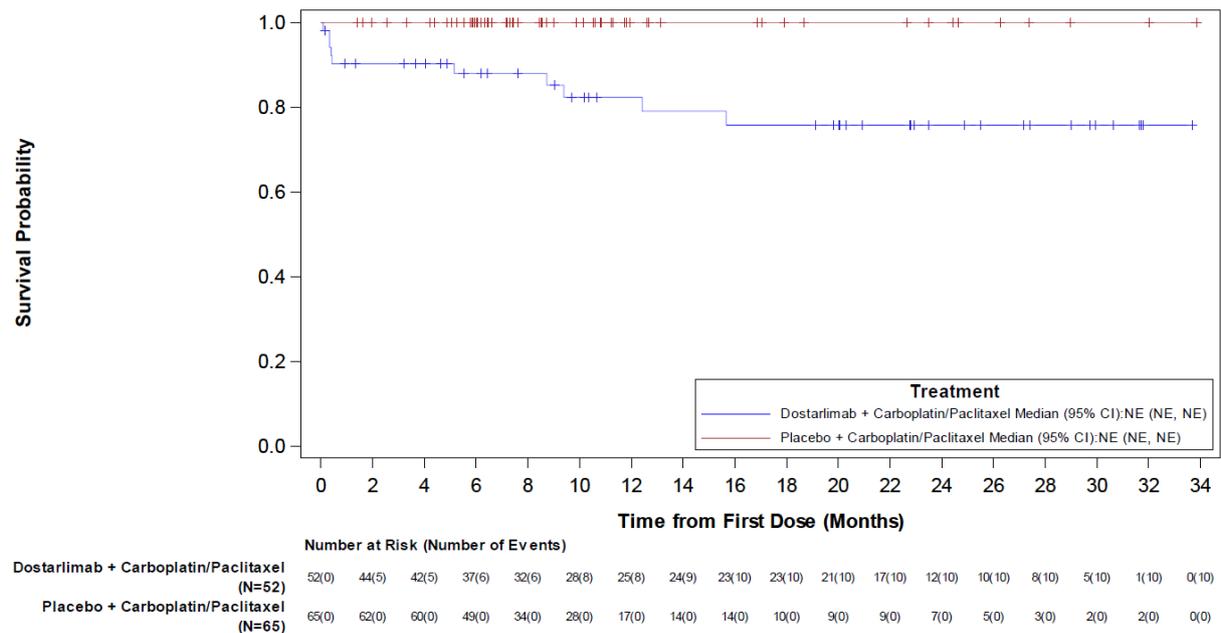


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3; Datenschnitt: 28.09.2022)

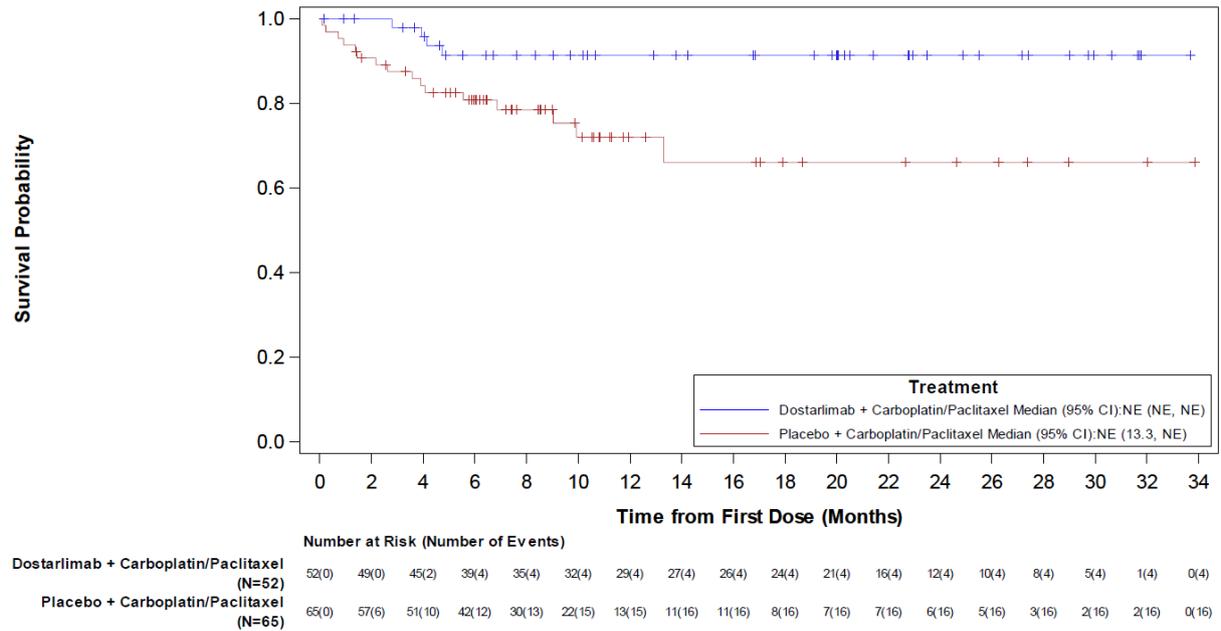


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs; Datenschnitt: 28.09.2022)

I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen

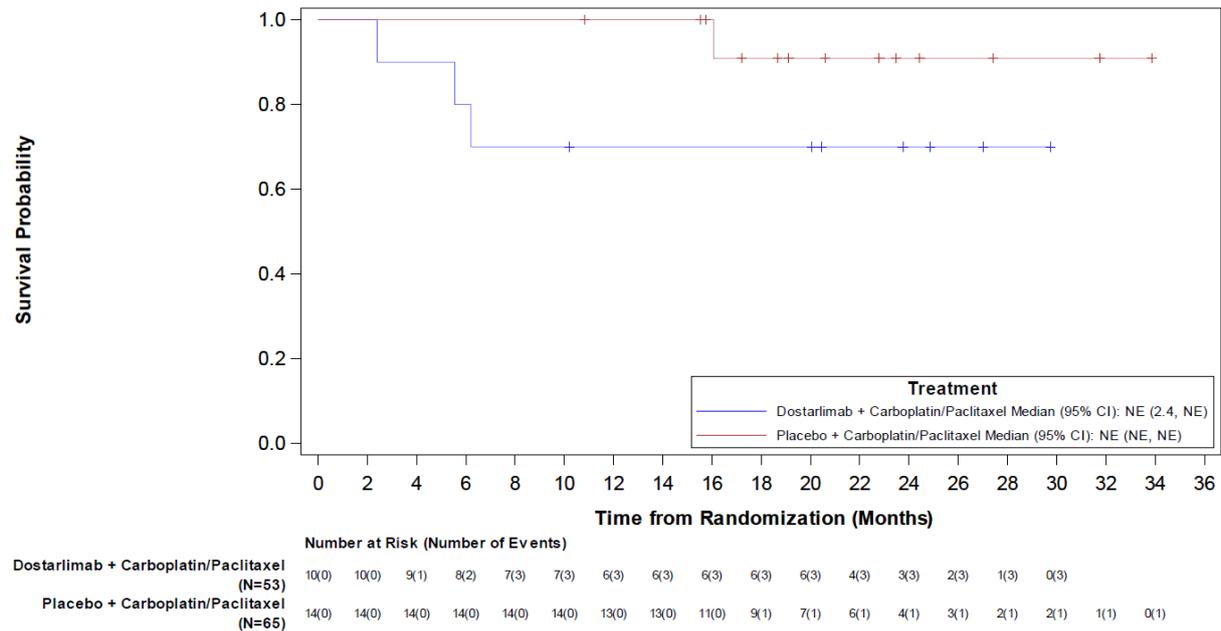


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

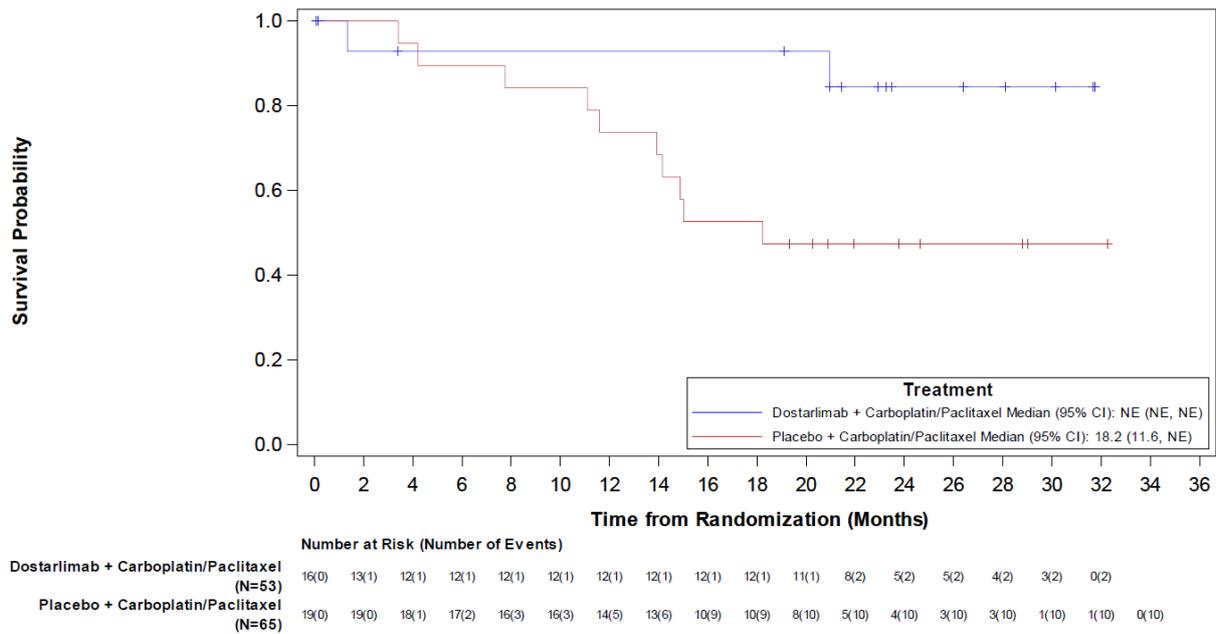


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

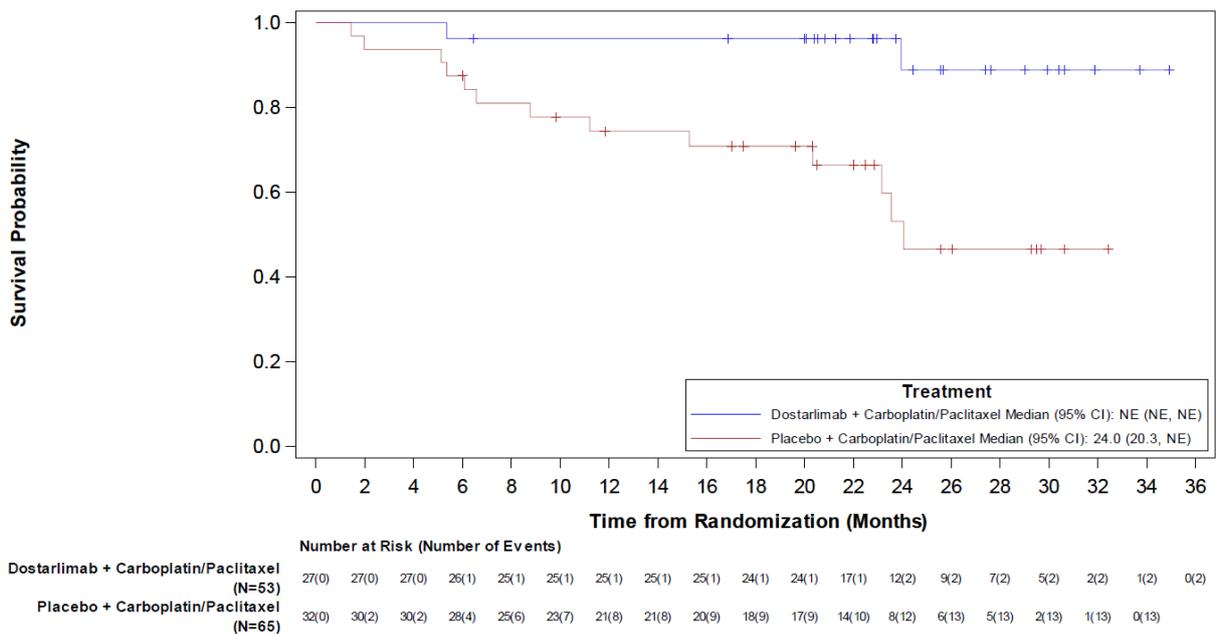


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

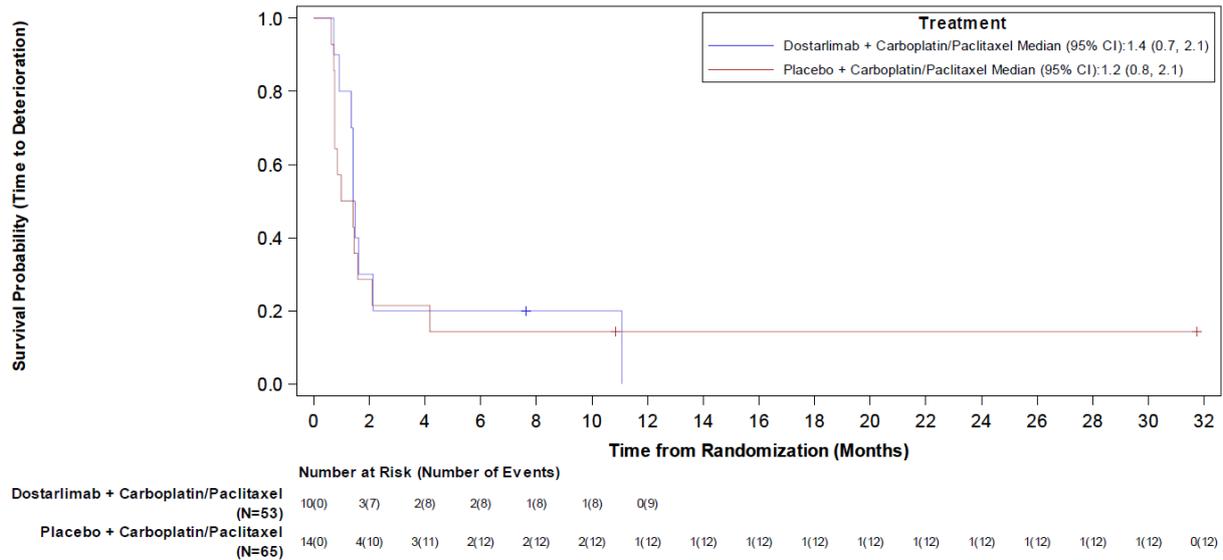


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

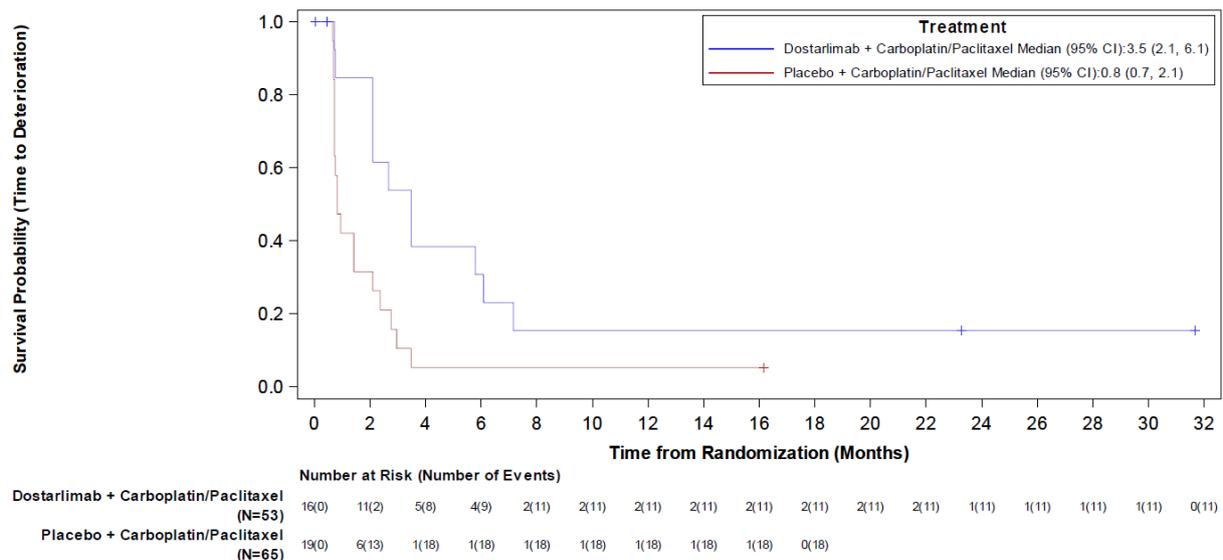


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

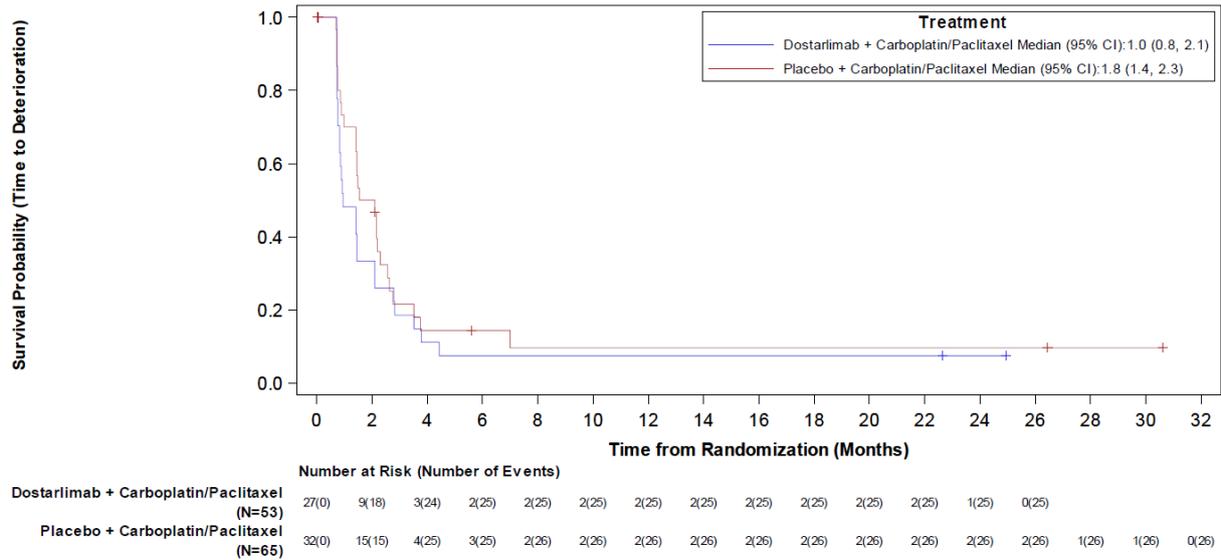


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbel- / Taubheitsgefühl (EORTC QLQ-EN24, erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

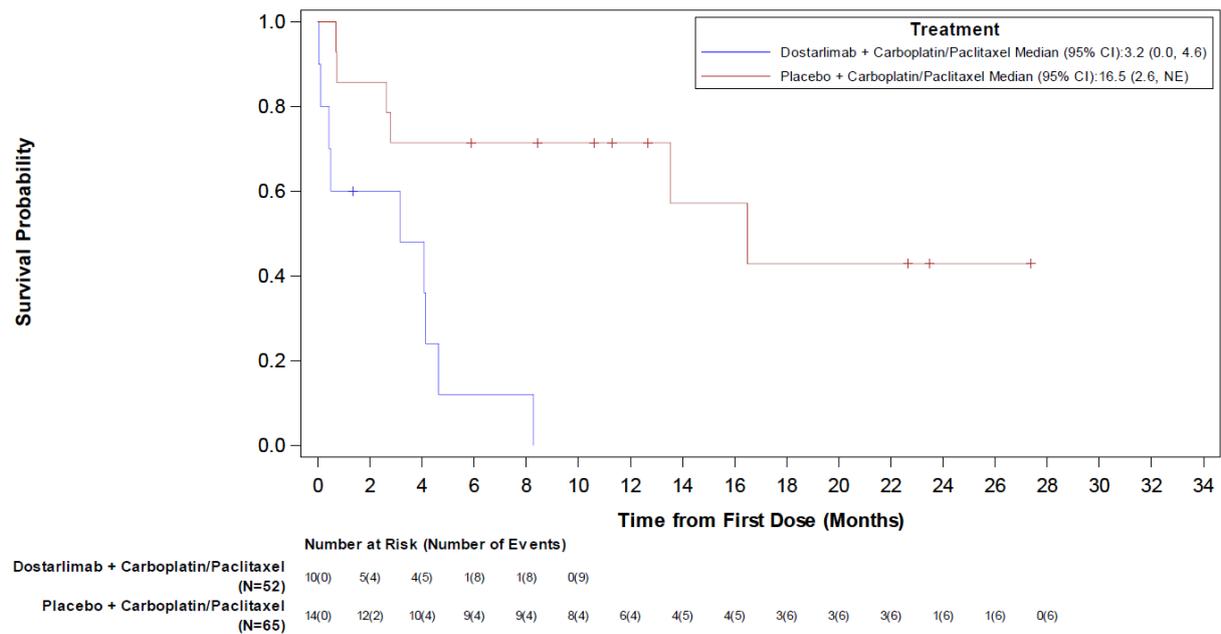


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium III zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

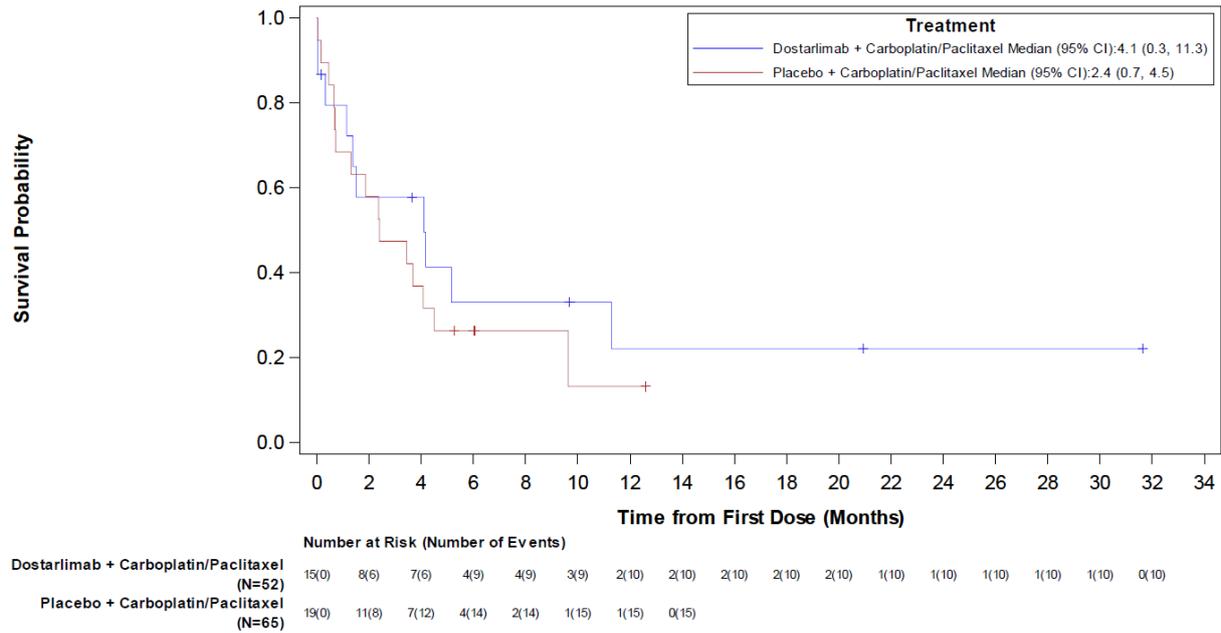


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer primär fortgeschrittenen Erkrankung im FIGO-Stadium IV zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

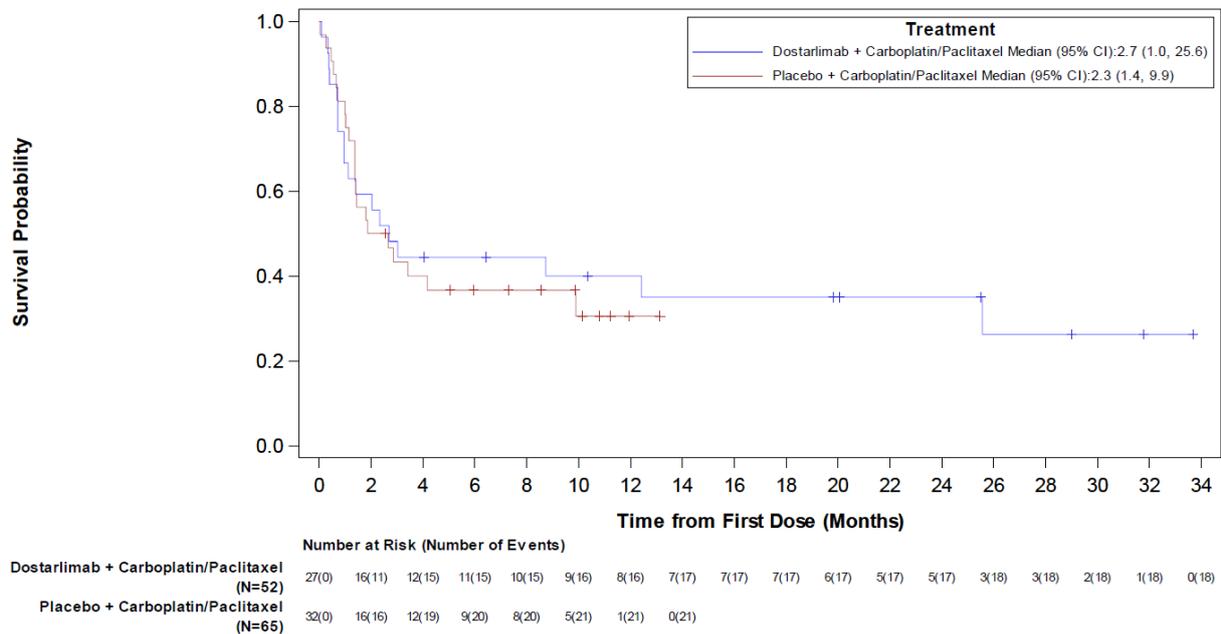


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung zu Studienbeginn (Datenschnitt: 28.09.2022)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC^b		
PT^b		
RUBY		
Gesamtrate UEs	52 (100,0)	65 (100,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (84,6)	54 (83,1)
Übelkeit	29 (55,8)	30 (46,2)
Diarrhö	21 (40,4)	20 (30,8)
Obstipation	15 (28,8)	22 (33,8)
Erbrechen	14 (26,9)	14 (21,5)
Abdominal-schmerzen	8 (15,4)	14 (21,5)
Schmerzen Oberbauch	5 (9,6)	5 (7,7)
Dyspepsie	5 (9,6)	5 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	46 (88,5)	43 (66,2)
Alopezie	29 (55,8)	39 (60,0)
Ausschlag	15 (28,8)	10 (15,4)
Juckreiz	9 (17,3)	5 (7,7)
Trockene Haut	6 (11,5)	5 (7,7)
Makulopapulöser Ausschlag	7 (13,5)	2 (3,1)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (71,2)	48 (73,8)
Fatigue	26 (50,0)	36 (55,4)
Asthenie	6 (11,5)	12 (18,5)
Peripheres Ödem	5 (9,6)	10 (15,4)
Fieber	7 (13,5)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (76,9)	51 (78,5)
Periphere Neuropathie	22 (42,3)	28 (43,1)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (23,1)	12 (18,5)
Kopfschmerzen	7 (13,5)	10 (15,4)
Schwindelgefühl	3 (5,8)	12 (18,5)
Geschmacks-veränderung	3 (5,8)	7 (10,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	34 (65,4)	44 (67,7)
Arthralgie	22 (42,3)	26 (40,0)
Myalgie	12 (23,1)	17 (26,2)
Schmerzen in einer Extremität	7 (13,5)	11 (16,9)
Rückenschmerzen	4 (7,7)	9 (13,8)
Knochenschmerzen	6 (11,5)	6 (9,2)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	25 (48,1)	44 (67,7)
Anämie	18 (34,6)	34 (52,3)
Neutropenie	11 (21,2)	11 (16,9)
Thrombozytopenie	5 (9,6)	11 (16,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (53,8)	41 (63,1)
Hypomagnesiämie	10 (19,2)	19 (29,2)
Verminderter Appetit	9 (17,3)	13 (20,0)
Hypokaliämie	8 (15,4)	11 (16,9)
Hyperglykämie	3 (5,8)	8 (12,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (40,4)	30 (46,2)
Dyspnoe	7 (13,5)	18 (27,7)
Husten	8 (15,4)	4 (6,2)
Lungenembolie	3 (5,8)	7 (10,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Untersuchungen	28 (53,8)	32 (49,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (9,6)	15 (23,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (7,7)	13 (20,0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	6 (11,5)	7 (10,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (11,5)	3 (4,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (51,9)	31 (47,7)
Harnwegsinfektion	4 (7,7)	16 (24,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (26,9)	16 (24,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	8 (15,4)	10 (15,4)
Gefäßerkrankungen	15 (28,8)	23 (35,4)
Hypertonie	11 (21,2)	7 (10,8)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (28,8)	16 (24,6)
Schlaflosigkeit	9 (17,3)	8 (12,3)
Endokrine Erkrankungen	12 (23,1)	5 (7,7)
Hypothyreose	11 (21,2)	4 (6,2)
Augenerkrankungen	9 (17,3)	13 (20,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (21,2)	13 (20,0)
Vaginale Blutung	2 (3,8)	7 (10,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (19,2)	14 (21,5)
Herzerkrankungen	6 (11,5)	6 (9,2)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (13,5)	5 (7,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
RUBY		
Gesamtrate SUEs	14 (26,9)	20 (30,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,6)	7 (10,8)
Harnwegsinfektion	0 (0)	4 (6,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,8)	5 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	3 (5,8)	4 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,9)	4 (6,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC^b PT^b		
RUBY		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	37 (71,2)	42 (64,6)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	17 (32,7)	25 (38,5)
Anämie	8 (15,4)	14 (21,5)
Neutropenie	9 (17,3)	8 (12,3)
Thrombozytopenie	1 (1,9)	4 (6,2)
Untersuchungen	12 (23,1)	19 (29,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (7,7)	12 (18,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (3,8)	8 (12,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	3 (5,8)	6 (9,2)
Lipase erhöht	3 (5,8)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	6 (11,5)	5 (7,7)
Hypertonie	5 (9,6)	4 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (11,5)	10 (15,4)
Hypokaliämie	3 (5,8)	4 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,8)	6 (9,2)
Asthenie	2 (3,8)	4 (6,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	6 (11,5)	9 (13,8)
Abdominalschmerzen	1 (1,9)	4 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,9)	4 (6,2)
Lungenembolie	1 (1,9)	4 (6,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,6)	9 (13,8)
Harnwegsinfektion	0 (0)	4 (6,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (7,7)	1 (1,5)
Ausschlag	3 (5,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,7)	6 (9,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC^a		
PT^a		
RUBY		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	9 (17,3)	11 (16,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,9)	4 (6,2)
Periphere Neuropathie	0 (0)	3 (4,6)
Zerebrovaskulärer Unfall	0 (0)	1 (1,5)
Neurotoxizität	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	1 (1,9)	2 (3,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	2 (3,1)
Myelosuppression	1 (1,9)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,8)	0 (0)
Erschöpfung	1 (1,9)	0 (0)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	1 (1,9)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,9)	1 (1,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,9)	1 (1,5)
Untersuchungen	0 (0)	2 (3,1)
Amylase erhöht	0 (0)	1 (1,5)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,5)
Augenerkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Keratitis	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,9)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,5)
Peritonitis	0 (0)	1 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Muskelschwäche	1 (1,9)	0 (0)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,5)
Myelodysplastisches Syndrom	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorganes und der Brustdrüse	0 (0)	1 (1,5)
Vaginale Blutung	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,9)	0 (0)
Ausschlag, makulopapulös	1 (1,9)	0 (0)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
SOC ^a PT ^a		
<p>a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	38 (73,1)	24 (36,9)
Hypersensitivität ^c	12 (23,1)	12 (18,5)
Nicht-Hypersensitivität	33 (63,5)	16 (24,6)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	7 (13,5)	10 (15,4)
Endokrinopathie	12 (23,1)	3 (4,6)
Unerwünschte Hautreaktionen	13 (25,0)	2 (3,1)
Lebererkrankungen	6 (11,5)	0 (0)
Gastrointestinalbereich	1 (1,9)	2 (3,1)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. der pU sieht hiervon folgende PTs umfasst: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Serumkrankheit, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Typ-I-Allergie</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelte SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	2 (3,8)	1 (1,5)
Hypersensitivität ^c	0 (0)	0 (0)
Nicht-Hypersensitivität	2 (3,8)	1 (1,5)
Endokrinopathie	1 (1,9)	0 (0)
Gastrointestinalbereich	0 (0)	1 (1,5)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. der pU sieht hiervon folgende PTs umfasst: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Serumkrankheit, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Typ-I-Allergie</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelte schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich:
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel N = 52	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel N = 65
Kategorie^b Unterkategorie^b		
RUBY		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	10 (19,2)	0 (0)
Hypersensitivität ^c	0 (0)	0 (0)
Nicht-Hypersensitivität	10 (19,2)	0 (0)
Unerwünschte Hautreaktionen	4 (7,7)	0 (0)
Endokrinopathie	2 (3,8)	0 (0)
Gastrointestinalbereich	1 (1,9)	0 (0)
Lebererkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Muskel-Skelett-Erkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Pankreatitis	1 (1,9)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste mit UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 aus dem Endpunkt weitere UEs</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. der pU sieht hiervon folgende PTs umfasst: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Serumkrankheit, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Typ-I-Allergie</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	
RUBY							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	49	33,9 (25,2)	-1,4 (2,4)	61	35,1 (27,7)	6,5 (2,3)	-7,9 [-14,5; -1,3]; 0,020 SMD: -0,44 [-0,82; -0,06]
Übelkeit und Erbrechen	49	7,9 (18,1)	-0,1 (1,4)	61	9,0 (20,3)	3,6 (1,4)	-3,7 (-7,6; 0,3); 0,070
Schmerzen	49	32,3 (27,3)	-5,8 (2,6)	62	32,3 (32,1)	3,0 (2,6)	-8,8 [-15,9; -1,7]; 0,015 SMD: -0,45 [-0,83; -0,07]
Dyspnoe	49	10,4 (19,4)	1,2 (2,3)	61	15,8 (24,6)	8,7 (2,3)	-7,5 [-13,9; -1,1]; 0,023 SMD: -0,44 [-0,82; -0,06]
Schlaflosigkeit	48	30,6 (28,5)	-3,9 (2,9)	62	37,4 (35,4)	2,7 (2,8)	-6,6 [-14,6; 1,3]; 0,102
Appetitverlust	49	19,6 (30,0)	-4,6 (2,5)	60	20,9 (29,7)	1,3 (2,5)	-5,9 [-12,9; 1,1]; 0,098
Verstopfung	48	17,2 (22,5)	-6,7 (2,2)	61	19,0 (26,6)	-1,1 (2,2)	-5,6 [-11,6; 0,4]; 0,067
Diarrhö	49	8,4 (16,0)	3,1 (1,9)	62	10,9 (21,4)	2,8 (1,9)	0,3 [-5,0; 5,7]; 0,907

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24) ^c							
Lymphödem	49	15,4 (25,7)	1,8 (2,4)	62	16,5 (25,6)	11,3 (2,3)	-9,5 [-16,2; -2,9]; 0,005 SMD: -0,53 [-0,91; -0,15]
urologische Symptome	49	22,2 (20,0)	-5,9 (1,9)	61	20,3 (20,2)	0,1 (1,8)	-6,1 [-10,9; -1,2]; 0,015 SMD: -0,44 [-0,83; -0,06]
gastrointestinale Symptome	49	14,5 (12,0)	-2,0 (1,7)	61	14,8 (16,1)	0,5 (1,6)	-2,5 [-7,0; 2,0]; 0,280
sexuelle / vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d						
Rücken- und Beckenschmerzen	49	35,3 (31,0)	-12,0 (2,8)	59	36,5 (32,7)	-4,0 (2,7)	-8,1 [-15,8; -0,3]; 0,041 SMD: -0,39 [-0,78; -0,01]
Kribbel- / Taubheitsgefühl	49	9,1 (18,9)	29,2 (3,6)	59	14,2 (25,4)	32,8 (3,5)	-3,6 [-13,5; 6,3]; 0,468
muskulärer Schmerz	49	15,0 (23,4)	14,5 (3,0)	61	21,1 (28,3)	14,4 (2,9)	0,1 [-8,2; 8,3]; 0,988
Haarausfall	49	2,6 (14,7)	28,1 (2,8)	61	4,7 (15,6)	28,6 (2,7)	-0,5 [-8,1; 7,2]; 0,906
Geschmacksver- änderung	49	8,5 (21,0)	4,5 (2,5)	61	7,9 (19,6)	9,7 (2,5)	-5,2 [-12,2; 1,7]; 0,137
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	48	74,4 (22,6)	5,3 (2,0)	61	78,0 (20,0)	-1,3 (1,8)	6,6 [1,3; 11,8]; 0,015 SMD: 0,47 [0,08; 0,85]

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

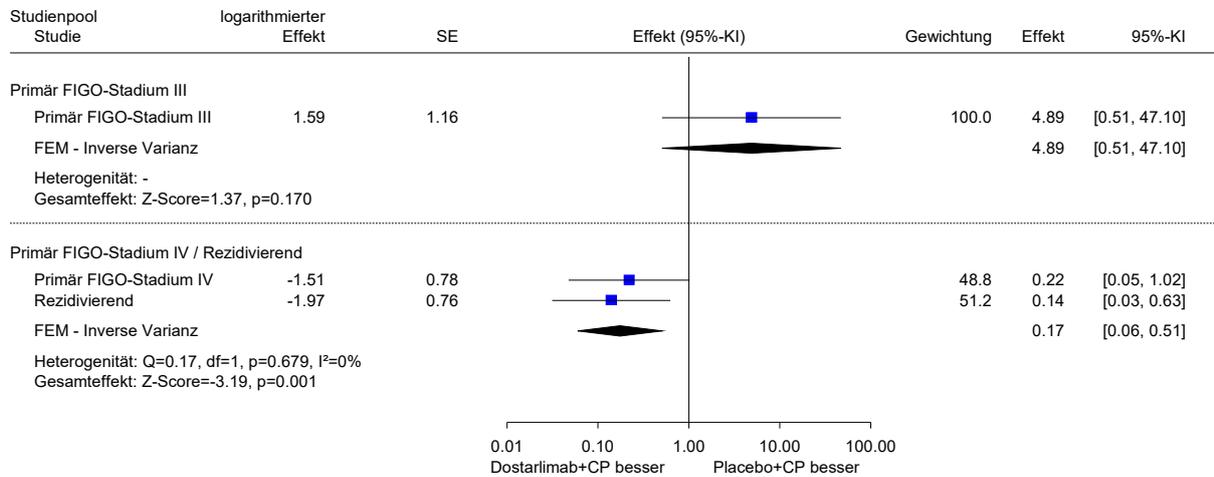
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^e							
globaler Gesundheitsstatus	49	66,7 (25,9)	2,7 (2,1)	62	67,3 (23,9)	-6,1 (2,0)	8,7 [3,1; 14,4]; 0,003 SMD: 0,57 [0,19; 0,96]
körperliche Funktion	48	74,9 (21,8)	0,8 (2,1)	62	69,1 (23,3)	-4,8 (2,0)	5,6 [-0,1; 11,4]; 0,055
Rollenfunktion	49	66,6 (32,2)	5,0 (3,0)	62	72,9 (32,2)	-5,7 (2,8)	10,7 [2,5; 18,9]; 0,011 SMD: 0,49 [0,11; 0,87]
emotionale Funktion	49	75,9 (18,1)	5,1 (2,3)	61	75,9 (20,1)	0,9 (2,2)	4,2 [-2,1; 10,5]; 0,189
kognitive Funktion	49	86,3 (20,7)	-3,2 (2,3)	62	88,0 (19,3)	-7,9 (2,1)	4,8 [-1,4; 11,0]; 0,129
soziale Funktion	49	74,5 (30,3)	2,7 (2,8)	61	80,2 (27,2)	-6,7 (2,6)	9,4 [1,8; 17,0]; 0,016 SMD: 0,46 [0,08; 0,85]
EORTC QLQ-EN24							
sexuelles Interesse ^e	48	7,1 (15,3)	1,7 (1,8)	59	11,4 (18,1)	0,0 (1,7)	1,7 [-3,2; 6,6]; 0,488
sexuelle Aktivität ^e	48	4,5 (11,5)	3,1 (1,4)	56	2,8 (9,3)	1,8 (1,3)	1,2 [-2,6; 5,0]; 0,527
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f						
negatives Körperbild ^{c, g}	49	11,4 (17,8)	7,1 (2,9)	62	12,8 (22,4)	8,0 (2,7)	-0,9 [-8,8; 6,9]; 0,814

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel			Placebo + Carboplatin + Paclitaxel			Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel vs. Placebo + Carboplatin + Paclitaxel MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf LS MW ^b (SE)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Behandlung, Zeitpunkt und der Interaktion von Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte, den Wert zu Baseline und die Interaktion von Wert zu Baseline und Zeitpunkt als Kovariate.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. 86 % der Patientinnen gingen nicht in die Analyse ein.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. 87 % der Patientinnen gingen nicht in die Analyse ein.</p> <p>g. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

I Anhang F Forest Plots zu eigenen Berechnungen

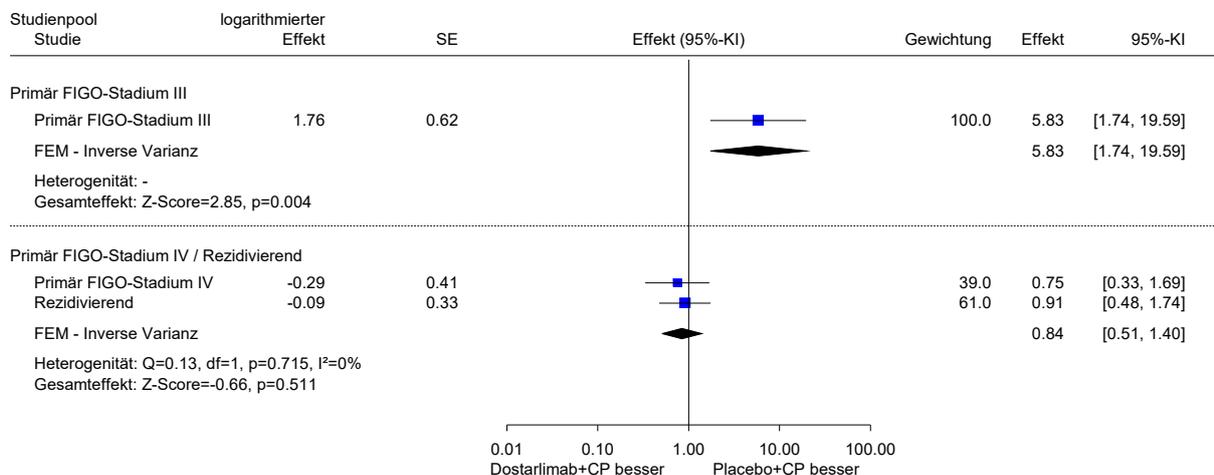
Dostarlimab+CP vs. Placebo+CP
Gesamtüberleben



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=6.80, df=1, p=0.009, I²=85.3%

Abbildung 43: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend

Dostarlimab+CP vs. Placebo+CP
schwere UEs



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=8.32, df=1, p=0.004, I²=88.0%

Abbildung 44: Subgruppenanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Subgruppenkombinationen primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV und rezidivierend

I Anhang G 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.

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

Das Arzneimittel ist nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben. Die Therapie sollte von onkologischen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus der Patientinnen sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie Immunhistochemie (IHC), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) bestimmt werden.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, zur Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität können aus den Abschnitten 4.5 und 4.6 der Fachinformation entnommen werden.

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft verdünnt werden. Dabei sind die Hinweise zur Dosierung, Zubereitung, Aufbewahrung und Verabreichung sowie Informationen zu Inkompatibilitäten und zur Haltbarkeit zu beachten (siehe Abschnitte 4.2, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 der Fachinformation).

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt vor der Verabreichung von Carboplatin und Paclitaxel am gleichen Tag.

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden.

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung einschließlich detaillierter Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und

infusionsbedingten Reaktionen können aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation entnommen werden.

Da eine frühzeitige Erkennung und Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen für die sichere Anwendung des Arzneimittels essenziell 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 unverzüglich 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 zudem Hinweise für das medizinische Fachpersonal und die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society For Medical Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IHC	Immunhistochemie
KOF	Körperoberfläche
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGO	Society of Gynecologic Oncology
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Endometriumkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel da.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Dostarlimab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angewendet, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

In dieser Indikation geht der Gemeinsame Bundesausschuss (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. In der Rezidivsituation wird vorausgesetzt, dass lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion, Strahlentherapie) nicht in Betracht kommen.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientengruppe mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom aus Patientinnen im Stadium III oder IV besteht.

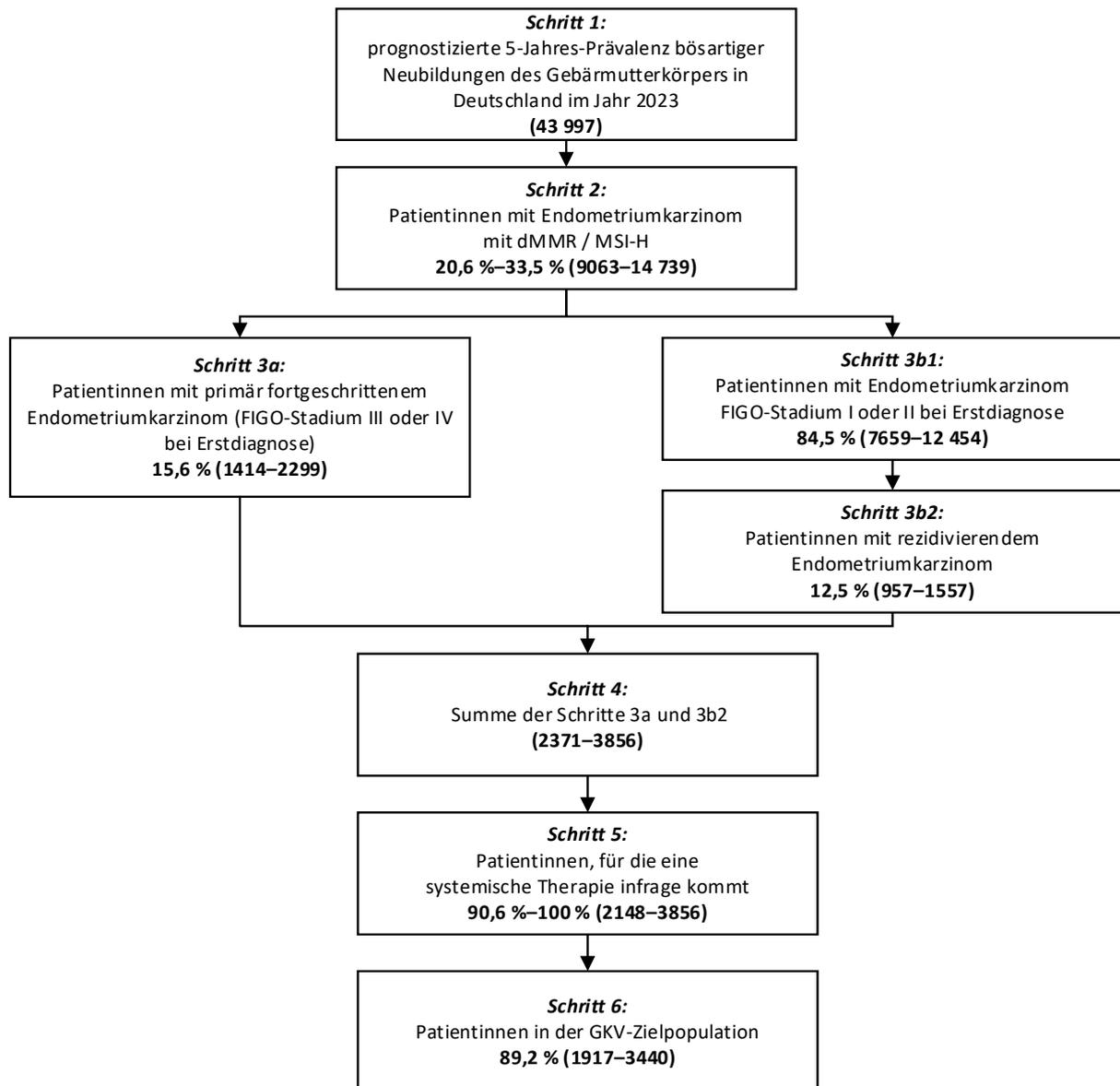
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen Therapiebedarf an neuen, zielgerichteten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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 beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics;
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: prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2023

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] die Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenzen von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2019. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.- und C55 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55:

Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend berechnet der pU auf Basis der Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenzen [2] und auf dem für Frauen jeweiligen Bevölkerungsstand der Jahre 2015 bis 2019 [3] die jeweils rohe Rate pro 100 000 erwachsenen Frauen in Deutschland. Wiederum daraus bildet der pU den Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzraten von 122,4 pro 100 000 erwachsenen Frauen über den Zeitraum 2015 bis 2019.

Durch Multiplikation der errechneten mittleren rohen 5-Jahres-Prävalenzrate mit dem Ergebnis für Frauen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) nach Geschlecht zum Stichtag 31.12.2023 [4] prognostiziert der pU eine Anzahl von 43 997 Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2023.

Schritt 2: Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H

Der pU zitiert insgesamt 6 Quellen [5-10], denen er für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H Anteilswerte zwischen 20,6 % und 33,5 % entnimmt.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Pauly et al. [8] heran. Dabei handelt es sich um eine Studie von 213 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zwischen den Jahren 2014 und 2018 an den Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 20,6 % (44 / 213) für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Imboden et al. [6] heran. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie von 604 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die in 1 Klinikum in Schweden und in 1 Klinikum in der Schweiz zwischen den Jahren 2004 und 2015 ausgewählt wurden. Davon wurden 594 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 33,5 % (199 / 594) für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR.

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

Schritt 3: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom

Der pU operationalisiert

- a) das primär fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Karzinom im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bei Erstdiagnose und
- b) das rezidivierende Endometriumkarzinom als Karzinom, welches in den FIGO-Stadien I oder II neu diagnostiziert wird und im Krankheitsverlauf ein Rezidiv entwickelt.

Schritt 3a: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bei Diagnose

Für die Verteilung der FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms bei Diagnose zieht der pU erneut die in Schritt 2 beschriebene Publikation von Imboden et al. [6] heran: Von einer Anzahl von 199 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR wiesen 31 Patientinnen bei Diagnose einen Tumor im Stadium III oder IV auf (15,6 %). Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 1414 bis 2299 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV.

Schritt 3b1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Diagnose

Für die FIGO-Stadien I oder II bei Diagnose entnimmt der pU der Publikation von Imboden et al. [6] einen Anteilswert in Höhe von 84,5 % (7659 bis 12 454 Patientinnen).

Schritt 3b2: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Diagnose und anschließendem Rezidiv

Für Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein frühes Stadium aufzeigt (I oder II) und im Krankheitsverlauf rezidiviert, zieht der pU einen Anteilswert von 12,5 % heran. Dabei verweist der pU auf die Publikation von Siegenthaler et al. aus dem Jahr 2022 [9], die sich grundlegend auf das gleiche Patientenkollektiv (wie bei Imboden et al. [6]) bezieht. Innerhalb dieses Patientenkollektivs legt die Studie den Schwerpunkt auf Patientinnen, deren Tumor ein Rezidiv entwickelt. Übertragen auf die Patientinnen in Schritt 3b1 ergibt sich eine Anzahl von 957 bis 1557 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I oder II bei Diagnose und anschließendem Rezidiv.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a und 3b2

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2371 bis 3856 Patientinnen für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, setzt der pU Anteilswerte zwischen 90,6 % und 100 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Parker et al. aus dem Jahr 2020 [11] heran. 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 (SGO). Den Angaben entnimmt der pU, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 90,6 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet.

Für die obere Grenze nimmt der pU an, dass eine systemische Therapie für alle (100 %) Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom infrage kommen kann.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,2 % [3,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 1917 bis 3440 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist jedoch aus methodischen Gründen überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass in der vorliegenden Bewertung für die Zielpopulation von deutlich überwiegend inzidenten Patientinnen bzw. Patientinnen mit erstmaligem Auftreten eines Rezidivs im Betrachtungsjahr ausgegangen wird, der pU jedoch in Schritt 1 die 5-Jahres-Prävalenz veranschlagt. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, die im Folgenden dargestellt werden.

Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz

Wie vom pU selbst angegeben, handelt es sich einerseits bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54.1), sondern übergreifend um Daten der ICD-Codes C54.- und C55.

Andererseits werden durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz diejenigen Patientinnen nicht berücksichtigt, bei denen das Endometriumkarzinom vor dem Jahr 2019 diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr noch leben. Allerdings wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Anzahl dieser Patientinnen im Anwendungsgebiet [1] gering ist, da es deutlich überwiegend aus inzidenten Patientinnen besteht (siehe oben).

Zu Schritt 2: dMMR / MSI-H

Für die untere Grenze ist unklar, inwieweit der Anteilswert aus der Publikation von Pauly et al. [8] mit unbekannter Zeit seit Diagnose auf die vom pU berechnete Ausgangsbasis (5-Jahres-Prävalenz) übertragbar ist.

Der vom pU veranschlagte Anteilswert der oberen Grenze für dMMR / MSI-H basierend auf der Publikation von Imboden et al. [6] bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose. Der pU wendet diesen Anteilswert, der sich somit auf inzidente Patientinnen bezieht, auf die prävalente Ausgangsbasis (Schritt 1) an. Dies führt zu einer Unsicherheit, da Anteilswerte für prävalente Patientinnen abweichen können.

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass der wahre Anteilswert außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt. Beispielsweise wird in der Publikation von Fountzilias et al. aus dem Jahr 2019 [13] ein Anteilswert von 47,9 % berichtet.

Zu Schritt 3: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom

Die aus beiden vom pU herangezogenen Publikationen von Imboden et al. [6] und Siegenthaler et al. [9] ermittelten Anteilswerte sind trotz der spezifischen Eingrenzung auf Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR mit Unsicherheit behaftet. Ein Grund ist, dass eine – für epidemiologische Berechnungen – geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen (199 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR) aus lediglich 2 Krankenhäusern betrachtet wird. Darüber hinaus ist – analog zur Kritik zur unteren Grenze zu Schritt 2 (siehe oben) – die Übertragbarkeit des Anteilswerts zu Rezidiven auf Basis von Siegenthaler et al. [9] aufgrund der Abweichung zwischen der dortigen mittleren Beobachtungszeit (54 Monate) und der Krankheitsdauer der Patientinnen in der 5-Jahres-Prävalenz eingeschränkt, da die 5-Jahres-Prävalenz auch Patientinnen mit geringerer Krankheitsdauer umfasst.

Die vom pU veranschlagten Anteilswerte in den Schritten 3a und 3b1 entsprechen den Angaben der Publikation [6] zum Zeitpunkt der Diagnose. Der pU wendet diese Anteilswerte, die sich somit auf inzidente Patientinnen beziehen, auf prävalente Patientinnen an. Dies führt zu einer Unsicherheit, da Anteilswerte für prävalente Patientinnen abweichen können.

Zu Schritt 5: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (90,6 %) der unteren Grenze, basierend auf der Publikation von Parker et al. [11], ist aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: Die Repräsentativität der Daten ist u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote (12 %) unklar. Zudem ist das in Parker et al. [11] betrachtete Patientenkollektiv nicht auf Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR /MSI-H eingegrenzt.

Separat für den Schritt 5 betrachtet führt die Annahme des pU – wie von ihm selbst angemerkt – für die obere Grenze, dass alle (100 %) in Schritt 4 berücksichtigten Patientinnen

eine systemische Therapie erhalten können, zu einer Überschätzung. Hierbei sind beispielsweise Patientinnen, für die lokale Therapieoptionen und keine systemischen Therapien infrage kommen, abzuziehen.

Eigene Berechnung von Patientenzahlen auf Basis der Inzidenz

Auf Basis der vorliegenden Daten können folgende Anpassungen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation vorgenommen werden:

- Schritt 1: Veranschlagung der Inzidenz (geschätzt auf Basis der über die Jahre 2015 bis 2019 gemittelten Inzidenzrate) statt der 5-Jahres-Prävalenz
- Schritt 2: Erhöhung der oberen Grenze des Anteilswerts für dMMR / MSI-H auf 47,9 % (siehe Bewertung zu Schritt 2), um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen
- Schritt 3: zusätzliche Berücksichtigung von Patientinnen, deren Erkrankung in Vorjahren im Stadium III oder IV erstdiagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr ein Rezidiv erleiden (näherungsweise über 12 Patientinnen mit Rezidiv [9] von 31 Patientinnen im Stadium III oder IV bei Erstdiagnose [6], entsprechend 38,7 %)

Diese Anpassungen ergeben eine Anzahl von 593 bis 1522 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Es ist zu beachten, dass diese Spanne – aus den zu den Schritten 1, 3 und 5 beschriebenen Gründen (siehe oben) – mit Unsicherheit behaftet ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation nach Krankheitsstatus zu Baseline unterteilt (Patientinnen mit primär FIGO-Stadium III und Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierend). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Inzidenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers geht der pU von einer gleichbleibenden rohen Rate von 30,8 pro 100 000 erwachsene Frauen pro Jahr in Deutschland bis zum Jahr 2028 aus.

Für die 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers geht der pU ebenfalls von einer gleichbleibenden rohen Rate von 122,4 pro 100 000 erwachsene Frauen pro Jahr in Deutschland bis zum Jahr 2028 aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen	Kommentar
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b , davon	1917–3440 ^a	Die Angabe stellt eine Überschätzung dar, da sie auf der 5-Jahres-Prävalenz basiert, jedoch in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass die Zielpopulation deutlich überwiegend aus inzidenten Patientinnen bzw. Patientinnen mit erstmaligem Auftreten eines Rezidivs im Betrachtungsjahr besteht. Zusätzlich bestehen folgende Unsicherheiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung von Anteilswerten mit inzidenter Basis auf 5-Jahres-Prävalenz ▪ Abweichungen zwischen der Beobachtungszeit, auf die sich Anteilswerte beziehen, und der Krankheitsdauer der Patientinnen in der 5-Jahres-Prävalenz ▪ unsichere Anteilswerte für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom wegen unklarer Repräsentativität der zugehörigen Populationen
	Patientinnen mit primär FIGO-Stadium III	keine Angabe	–
	Patientinnen mit primär FIGO-Stadium IV bzw. rezidivierend	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU b. 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>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>			

II 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:

- Carboplatin + Paclitaxel

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin + Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Folglich ist weder in der Fachinformation von Carboplatin [14] noch in der Fachinformation von Paclitaxel [15] ein Behandlungsprotokoll für diese Kombinationstherapie für die vorliegende Indikation dargestellt. Der pU zieht für seine Kostenberechnung für Carboplatin + mit Paclitaxel unter anderem Angaben der deutschen S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom [16] sowie einer europäischen Leitlinie [17] heran. Die Bewertung der Kostenangaben des pU zu Carboplatin + Paclitaxel erfolgt auf Basis der deutschen S3-Leitlinie [16]. Zusätzlich wurden Angaben aus der European-Society-For-Medical-Oncology(ESMO)-Leitlinie [18] berücksichtigt.

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) liefert der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Kombinationstherapie

Die Angaben des pU für Dostarlimab decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr. Die Angaben des pU für Carboplatin und Paclitaxel entsprechen den Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Dostarlimab [1] zu der entsprechenden Zulassungsstudie. Der pU macht für das 1. Behandlungsjahr differenzierte Angaben zu der Kombinationstherapie und der anschließenden Monotherapie mit Dostarlimab. In der Kombinationsphase geht er sowohl für Dostarlimab als auch für Carboplatin und Paclitaxel von 1 Behandlung alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen aus. Im Anschluss an die ersten 6 Zyklen legt der pU 1 Gabe von Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen zugrunde. Die Verabreichung von Dostarlimab wird laut Fachinformation [1] bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU geht für Carboplatin + Paclitaxel von einer Behandlung alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen aus. Dies lässt sich zwar der S3-Leitlinie nicht entnehmen [16]. Jedoch empfiehlt die

ESMO-Leitlinie sowie die vom pU herangezogene europäische Leitlinie [17] im vorliegenden Anwendungsgebiet die Gabe von Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen [18].

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertende Kombinationstherapie

Die Angaben des pU für die Kombinationstherapie Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel decken sich mit den Angaben der Fachinformation (u. a. Abschnitt 5.1) von Dostarlimab [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr. Demnach wird Dostarlimab in den ersten 6 Zyklen in einer Dosierung von 500 mg pro Behandlungstag gegeben. Carboplatin wird mit in einer Dosierung von Area under the Curve (AUC) 5 mg/ml/min pro Gabe verabreicht. Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die für die Berechnung der Dosen veranschlagte AUC 5 entspricht der Fachinformation [1]. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 46 Jahren und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen eine GFR von 95,90 ml/min und berechnet anhand dieser für Carboplatin eine Dosis von 604,5 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben. Die Dosierung von Paclitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Dazu legt der pU die DuBois-Formel zugrunde sowie entsprechen seine Angaben den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [19]. Nach den 6 Zyklen wird Dostarlimab in einer Dosierung von 1000 mg pro Behandlungstag als Monotherapie gegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU setzt im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Dosierung von Carboplatin eine Spanne von AUC 5 mg/ml/min bis AUC 6 mg/ml/min pro Gabe und für Paclitaxel eine Dosierung von 175 mg/m² KOF an. Diese Angaben decken sich mit der S3-Leitlinie [16] bzw. den beiden europäischen Leitlinien [17,18]. Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel (siehe vorherigen Absatz). Dabei geht er von einer Dosis von 604,5 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) bzw. 725,4 mg (bei AUC 6 mg/ml/min) pro Behandlungstag aus. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben. Für die Dosierung von Paclitaxel zieht der pU die im vorherigen Absatz genannten Körpermaße heran.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dostarlimab und Carboplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Für Paclitaxel kombiniert der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller. Das Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers führt zu etwas höheren Arzneimittelkosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Dostarlimab setzt der pU Kosten für die Bestimmung des dMMR- / MSI-H-Mutationsstatus mittels einer validierten Untersuchungsmethode (beispielsweise Immunhistochemie [IHC] [1]) an. Es ist möglich, dass die Bestimmung des dMMR- / MSI-H-Mutationsstatus für einen Teil der Patientinnen unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der dMMR- / MSI-H-Mutationsstatus bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen nicht erneut anfallen. Darüber hinaus fallen gemäß Fachinformation [1] Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, beispielsweise für Schilddrüsenfunktionstests, die der pU nicht veranschlagt.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten im Rahmen der Prämedikation. Diese sind nur in Teilen nachvollziehbar, da trotz einer begrenzten Zykluszahl vom pU der packungsbezogene Verwurf unberücksichtigt bleibt.

Für die zu bewertende Kombinationstherapie setzt der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 1. Quartal 2023) an. Bei den Kosten für das 1. Behandlungsjahr ist abweichend zu den Angaben des pU zu beachten, dass bei der Gabe von verschiedenen Wirkstoffen am selben Tag die Gesamtdauer der Behandlung für die Auswahl der EBM-Ziffer betrachtet werden muss. Zudem sind die verschiedenen vom pU angesetzten EBM-Ziffern nicht nebeneinander abrechnungsfähig. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Infusionstherapie der zu bewertenden Kombinationstherapie je Folgejahr sind nachvollziehbar.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU im Rahmen der Infusionstherapie Kosten gemäß EBM-Ziffer 02101 an. Dabei ist ebenfalls zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag betrachtet werden muss (sowohl für Carboplatin als auch für Paclitaxel) und dadurch abweichende Kosten für die Kombinationstherapie anfallen können.

Für zumindest die zu bewertende Therapie fallen darüber hinaus während der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, z. B. Kontrollen des Blutbildes [14,15], die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [20,21].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Der pU ermittelt für Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 56 510,78 € und je Folgejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 47 404,04 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Bei einer abweichenden Dosierung von Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.2) können die Arzneimittelkosten entsprechend von den Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Darüber hinaus ist zu beachten, dass wegen der begrenzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) nach dem 3. Behandlungsjahr keine weiteren Kosten anfallen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Bei einer abweichenden Dosierung von Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.2) können die Arzneimittelkosten entsprechend von den Angaben des pU abweichen. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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
Zu bewertende Therapie						
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt	1. Jahr: 53 721,29 je Folgejahr: 46 467,05	1. Jahr: 419,49 je Folgejahr: 66,99	1. Jahr: 2370,00 je Folgejahr: 870,00	1. Jahr: 56 510,78 je Folgejahr: 47 404,04	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für Carboplatin können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Darüber hinaus fallen nach dem 3. Behandlungsjahr keine weiteren Kosten an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Carboplatin + Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt	7254,24– 7530,90	176,34	1200,00	8630,58– 8907,24	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für Carboplatin können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Darüber hinaus fallen nach dem 1. Behandlungsjahr keine weiteren Kosten an.
a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine genaue Spezifizierung und Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich ist. Laut pU kann die zu bewertende Kombinationstherapie sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden.

II 3 Literatur

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

1. Gsk, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.
2. ZfKd, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55 [online]. 2023 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1686829463310#abreadcrumb>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Jahre 2023 bis 2028) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1710243707790#abreadcrumb>.
5. Berg HF, Engerud H, Myrvold M et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. Br J Cancer 2023; 128(4): 647-655. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02063-3>.
6. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2021; 162(2): 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>.
7. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol 2018; 29(5): 1180-1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>.
8. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. Arch Gynecol Obstet 2021; 304(4): 975-984. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>.
9. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. Gynecol Oncol 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.

10. Timmerman S, Van Rompuy AS, Van Gorp T et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol* 2020; 157(1): 245-251.

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.019>.

11. 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. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 34: 100620. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100620>.

12. Bmg, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2022 (Stand: 21. März 2023) [online]. 2023 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

13. Fountzilias 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. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000474>.

14. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023 [online]. 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/8a8dcca-8526-496a-b1b3-cdd50c350203.pdf>.

15. Axionovo. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 02/2020. 2020.

16. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

17. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.

18. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.

19. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.