

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-
basierter Therapie)

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Jemperli) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dostarlimab ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dostarlimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Jemperli) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Dostarlimab folgende Wirkstoffe zugelassen: Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Pembrolizumab, Lenvatinib.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zum derzeitigen Stand liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des MSI-H/dMMR-Status vor.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich ferner keine Hinweise darauf, dass beim Endometriumkarzinom mit MSI-H/dMMR bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in

Betracht gezogen, die unabhängig vom MSI-H/dMMR-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Gemäß vorliegender Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Zudem stellt laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien und Stellungnahmen der Fachgesellschaften eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen.

Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.

Bei der Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V liegt noch nicht vor. Der therapeutische Stellenwert von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib für die Behandlung des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms ist derzeit nicht abschließend beurteilbar. Somit ist Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt wird vom G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.

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

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird als weiterer geeigneter Komparator eine Monotherapie mit Paclitaxel ergänzt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten waren jedoch unabhängig von der Frage der ausreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dostarlimab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Dostarlimab vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die GARNET Studie, in die Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit progredienter Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie eingeschlossen wurden.

GARNET

Die GARNET-Studie ist eine einarmige laufende Phase I Studie. Abhängig vom Mismatch-Reparatur(MMR)/Mikrosatelliten(MS)-Status wurden diese Patientinnen in zwei Kohorten unterteilt (Kohorte A1: dMMR/MSI-H, Kohorte A2: MMR-Kompetenz/Mikrosatellitenstabilität (MSS)).

Primäre Endpunkte der Studie stellen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie die Endpunkte Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens dar.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Die Studie wird in 123 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie GARNET handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Dostarlimab verglichen werden könnten.

Für einen Vergleich von Dostarlimab hat der pharmazeutische Unternehmer die RCTs ZoptEC und IXAMPLE2 sowie die retrospektiven einarmigen Studien Julius et al. (2013), Makker et al. (2013), Mazgani et al. (2008) und Rubinstein et al. (2019) identifiziert.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der englischen Registerstudie 216960 vor.

Im Dossier vergleicht der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Ergebnisse der Kohorte A1 (dMMR / MSI-H) aus der Studie GARNET mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den genannten Vergleichsstudien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Je nach Datenverfügbarkeit (individuelle Patientendaten (IPD) oder aggregierte Daten) werden indirekte Vergleiche basierend auf einer Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Analyse (ZoptEC Studie) oder auf einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse (weitere Studien) vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zudem eine IPTW-Analyse für den indirekten Vergleich der GARNET-Studie mit der Registerstudie 216960 vor.

ZoptEC

Bei der Studie ZoptEC handelt es sich um eine abgeschlossene randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, in der Doxorubicin mit Zoptarelin verglichen wurde. Zum Vergleich gegenüber Dostarlimab zieht der pharmazeutische Unternehmer den Doxorubicin-Arm heran.

Registerstudie 216960

Bei der Registerstudie 216960 handelt es sich um eine retrospektive Studie, die der pharmazeutische Unternehmer in Kooperation mit Health Data Insight (HDI) unter Verwendung von Daten, die durch den National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) zur Verfügung standen, durchgeführt hat. Ziel der Studie des pharmazeutischen Unternehmers war es Patientencharakteristika, Behandlungswege und Erkrankungsverläufe von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in England im Zeitraum von 2013 bis 2018 zu evaluieren.

Bewertung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie GARNET vor.

Die Ergebnisse aus der Studie GARNET allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

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

MSI-H/dMMR Tumorstatus

Dostarlimab ist für Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Vortherapie zugelassen, deren Tumor eine dMMR oder MSI-H aufweist. Entsprechend berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die Kohorte A1 aus der Studie GARNET, in die Patientinnen mit dMMR / MSI-H eingeschlossen wurden.

Aufseiten der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum Vorliegen des MSI-H/dMMR Status vor.

Zu der Frage, inwieweit es sich bei dem MSI-H/dMMR Status um einen relevanten prognostischen Faktor handelt, welcher der Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Populationen zugrunde zu legen wäre, ergibt sich aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren – den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Dossierbewertung des IQWiG und den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu dieser Frage - ein heterogenes und somit nicht eindeutiges Bild.

Der Stellenwert des MSI-H/dMMR Tumorstatus ist daher zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend bewertbar.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Neben den Daten der Registerstudie 216960 und der Studie ZoptEC legt der pharmazeutische Unternehmer aufseiten der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich aggregierte Daten vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zu diesen Studien vorgelegten indirekten Vergleiche mit der Studie GARNET basieren jeweils auf MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von IPD durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind alle Vergleiche, die der pharmazeutische Unternehmer auf Basis von MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator durchführt, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab geeignet. Vor diesem Hintergrund werden die Studien IXAMPLE2, Julius et al. (2013), Makker et al. (2013), Mazgani et al. (2008) und Rubinstein et al. (2019) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Confounderadjustierung – indirekte Vergleiche GARNET versus ZoptEC bzw. versus Registerstudie 216960

Der pharmazeutische Unternehmer hat die potentiellen Confounder für den Vergleich der einzelnen Arme aus den relevanten Studien adäquat identifiziert.

Jedoch legt der pharmazeutische Unternehmer für keinen der beiden Vergleiche einzelner Arme eine Analyse vor, die sämtliche als relevant eingestuft Confounder berücksichtigt.

Nach der Confounderadjustierung wird zwar weitestgehend eine Angleichung der adjustierten Charakteristika erreicht, aufgrund der nicht berücksichtigten Confounder verbleiben bezüglich der somit nicht adjustierten Charakteristika aber relevante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Somit kann bei beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleichen keine hinreichende Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch die vorgenommene Adjustierung erreicht werden.

Insgesamt wird die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Confounderadjustierung für den Vergleich des Dostarlimab-Arms der Studie GARNET mit dem Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC bzw. mit dem Vergleichsarm aus der Registerstudie 216960 als unzureichend bewertet.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der adjustierten Analyse der indirekten Vergleiche der GARNET-Studie gegenüber der ZoptEC bzw. Registerstudie 216960 nicht aussagekräftig und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Dostarlimab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt, nicht belegt ist.

Dostarlimab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die Nutzenbewertung erfolgt für das neue Arzneimittel Jemperli mit dem Wirkstoff Dostarlimab.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Jemperli ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, die eine endokrine Therapie, eine Chemotherapie und eine Best-Supportive-Care umfassen kann.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie GARNET zur Behandlung mit Dostarlimab vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils adjustierte indirekte Vergleiche der Ergebnisse der Kohorte A1 (dMMR / MSI-H) aus der Studie GARNET gegenüber den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien ZoptEC und Registerstudie 216960 vor.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Dostarlimab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt, nicht belegt ist.

Dostarlimab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie Angaben eines Stellungnehmers zugrunde gelegt.

Sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl von 613 bis 3 358 Patientinnen als auch die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl von 226 bis 732 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

Aufgrund der gegenläufigen Abweichungen bei der Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Ausgangsbasis ist insgesamt von einer Unsicherheit auszugehen. Weiterhin führt die Anwendung von Anteilswerten aus der Inzidenzbasis auf die 5-Jahres-Prävalenz und die teilweise unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive in den herangezogenen Datenquellen zu Unsicherheiten.

Hinsichtlich der Angaben des Stellungnehmers bestehen Unsicherheiten durch die vorgenommene Beschränkung auf einen inzidenzbasierten Ansatz, die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.1 und die fehlende Berücksichtigung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms.

Auf Basis der vorgelegten Daten kann eine über beide Spannen gebildete Anzahl von 226 bis 3358 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jemperli (Wirkstoff: Dostarlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dostarlimab soll durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Alle Ärztinnen und Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über die Patientenkarte informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Die Ärztin bzw. der Arzt stellt jeder Patientin eine Patientenkarte zur Verfügung.

Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode bestimmt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab	Zyklus 1-4: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Dostarlimab	Anschließend: 1 x pro 42-Tage-Zyklus	6,7	1	6,7
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a				
Medroxyprogesteronacetat	1 - 3 x täglich	365	1	365
Megestrolacetat	1 x täglich	365	1	365
Cisplatin Monotherapie				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
	oder			
	an Tag 1- 5, 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87
	oder			
an Tag 1- 5, 28 -Tage-Zyklus	13	5	65	
Doxorubicin Monotherapie				
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin + Doxorubicin ²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich		
^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.				

² Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

Verbrauch:

Gemäß der Fachinformation zu Medroxyprogesteronacetat ist die gebräuchlichste Dosierung für die Behandlung des Endometriumkarzinoms 300 – 600 mg pro Tag. Für die vorliegende Berechnung wird eine Dosierung von 250 mg – 500 mg dargestellt.

Für die Dosierung der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin wird die Studie von Nomura et al. (2019)² zugrunde gelegt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab	Zyklus 1-4: 500 mg	500 mg	1 x 500 mg	4	4 x 500 mg
	anschließend: 1 000 mg	1 000 mg	2 x 500 mg	6,7	13,4 x 500 mg
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
-Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Medroxyprogesteronacetat	125 mg -	300 mg -	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg -
	250 mg	600 mg	1 x 500 mg		365 x 500 mg
Megestrolacetat	80 mg -	80 mg -	0,5 x 160 mg	365	182,5 x 160 mg
	320 mg	320 mg	2 x 160 mg		730 x 160 mg
Cisplatin Monotherapie					
Cisplatin	50 mg/m ² KO = 88 mg	88 mg	2 x 50 mg	17,4	34,8 x 50 mg
	oder				
	120 mg /m ² KO = 211,20 mg	211,20 mg	5 x 50 mg	13	65 x 50 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	15mg/m ² KO = 26,4 mg	26,4 mg	1 x 50 mg	87	87 x 50 mg
	oder				
	20mg/m ² KO = 35,2 mg	35,2 mg	1 x 50 mg	65	65 x 50 mg
Doxorubicin Monotherapie					
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg -	1 x 100 mg + 1 x 10 mg -	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 10 mg
	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg
Cisplatin + Doxorubicin²					
Cisplatin	50 mg/m ² KO = 88 mg -	88 mg	2 x 50 mg -	6	12 x 50 mg -
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich			
^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab 500 mg	1 IFK	5 930,32 €	1,77 €	338,10 €	5 590,45 €
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Medroxyprogesteronacetat 250 mg	50 TAB	104,57 €	1,77 €	5,18 €	97,62 €
Medroxyprogesteronacetat 500 mg	100 TAB	355,49 €	1,77 €	19,07 €	334,65 €
Megestrolacetat 160 mg	30 TAB	493,96 €	1,77 €	26,74 €	465,45 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,46 €	1,77 €	1,73 €	43,96 €
Doxorubicin 100 mg ³	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Doxorubicin 10 mg ³	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 150 mg ³	1 ILO	418,08 €	1,77 €	0,00 €	416,31 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
17,4 Zyklen:							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € -
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
13 Zyklen:							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13	118,43 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	13	127,06 € -
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		196,57 €
6 Zyklen:							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	6	65,16 € - 97,74
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dostarlimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dostarlimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 26. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit ergänzenden Bewertungen von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellte Addenda wurden dem G-BA am 12. November 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Mai 2022 eine Änderung der Tragenden Gründe konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. November 2021 17. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Änderung der Tragenden Gründe

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken