

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EC	Endometriumkarzinom (Endometrial cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision – German Modification
IHC	Immunhistochemie
IgG	Immunglobulin G
IPD	Individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MSI	Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite instability)
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Number / Anzahl
NCRAS	National Cancer Registry Analysis System
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline (Irland) Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dostarlimab
Handelsname:	Jemperli
ATC-Code:	L01XC40
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45343
Pharmazentralnummer (PZN)	16902236
ICD-10-GM-Code	C54.1
Alpha-ID	I109337, I27787, I104505, I80446, I27788, I80455, I127786, I128971

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jemperli ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.	21.04.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Endokriner Therapie: <ul style="list-style-type: none"> - Medroxyprogesteronacetat - Megestrolacetat • Systemischer Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin) - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin) - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel • Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Dostarlimab im betrachteten Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 27.05.2020 als *Therapie nach Maßgabe des Arztes* definiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der *Therapie nach Maßgabe des Arztes* werden vom G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- *Endokrine Therapie*
 - Medroxyprogesteronacetat
 - Megestrolacetat
- *systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:*
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
- *sowie eine Best Supportive Care (BSC) alleine.*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der durch den G-BA festgelegten ZVT.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Dostarlimab im Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT mittels verschiedener indirekter Vergleiche dargestellt, da es sich bei der zulassungsbegründenden Studie GARNET um eine einarmige, also unkontrollierte, Studie handelt. Insbesondere zeigt GSK den Nutzen von Dostarlimab gegenüber Doxorubicin auf Grundlage eines Vergleichs von individuellen Patientendaten (IPD). Darüber hinaus zeigt GSK einen indirekten Vergleich von Überlebensdaten aus der GARNET-Studie mit Überlebensdaten aus einem englischen Krebsregister, das neben allen ZVT-relevanten systemischen Chemotherapien (28% Carboplatin mit Paclitaxel und 17% Doxorubicin) auch die tatsächliche, individuell geprägte, Versorgungsrealität abbildet. Anhand von Vergleichen mit publizierten Studiendaten zeigt GSK zudem den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber Doxorubicin und Carboplatin mit Paclitaxel.

Um die Versorgungsrealität und damit die Relevanz der einzelnen Therapieoptionen besser zu verstehen, wurden eine Analyse deutscher Kassendaten sowie eine Patientenaktenstudie durchgeführt. Auch die Registerdaten helfen dabei die Versorgungssituation im Anwendungsgebiet besser einzuschätzen. Die verfügbaren Versorgungsdaten zeigen, dass es sich bei Doxorubicin um die in Deutschland am häufigsten eingesetzte systemische Chemotherapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet handelt. Daher ist aus der Sicht von GSK der Vergleich zwischen Dostarlimab und Doxorubicin besonders stark zu gewichten. Insgesamt sind die ZVT-relevanten systemischen Chemotherapien Bestandteil von 54,7-76,6% der beobachteten Therapieregime in Deutschland.

Aufgrund der Individualität von BSC ist diese Behandlungsform nur schwer von den anderen ZVT-relevanten Therapieoptionen abzugrenzen. Daraus ergibt sich, dass die Relevanz eines BSC auch nur schwer quantifizierbar ist. Die Individualität der Versorgungssituation zeigt sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aber deutlich in der Analyse deutscher Kassendaten: Bei 201 Patientinnen mit einer Folgetherapie nach Platin-basierter Chemotherapie wurden 74 unterschiedliche Therapieregime beobachtet. Davon wurden 59 (80%) bei ≤ 3 Patientinnen angewendet.

Die endokrinen Therapien sind im Vergleich zu den systemischen Chemotherapien von geringerer Relevanz. Gründe dafür sind mangelnde Evidenz zur Wirksamkeit, eine rezeptorabhängige Ansprechrate und eine rezeptorabhängige Zulassung. Generell werden endokrine Therapien eher zur palliativen Therapie bei reduziertem Allgemeinzustand empfohlen. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise darauf, dass gerade Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) signifikant schlechter auf endokrine Therapien ansprechen. Auch ein Blick auf die verfügbaren Versorgungsdaten zeigt, dass die endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet im Vergleich zu den systemischen Chemotherapien eine geringfügige Rolle spielen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Kurzzusammenfassung

Für Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, stehen aktuell keine zielgerichteten und zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Dieser erhebliche, ungedeckte medizinische Bedarf zeigt sich in der geringen Anzahl klinischer Untersuchungen im Anwendungsgebiet, sowie in einer sehr schlechten Prognose für die Patientinnen. Das in Deutschland beobachtete mediane Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet liegt unter einem Jahr. Mit Dostarlimab steht diesen Patientinnen erstmals ein zugelassener Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist.

Da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie GARNET um eine einarmige, also unkontrollierte Studie handelte, mussten weitere Datenquellen herangezogen werden, um einen Vergleich von Dostarlimab zur ZVT zu ermöglichen. Mithilfe von systematischen Recherchen und weiterführenden Bemühungen wurden insgesamt 7 relevante Datenquellen identifiziert und für den Vergleich zwischen Dostarlimab (GARNET) und der ZVT herangezogen.

So ist es GSK gelungen, die Nutzenbewertung von Dostarlimab gegenüber Doxorubicin auf Grundlage eines Vergleichs von individuellen Patientendaten (IPD) zu ermöglichen (ZoptEC Studie). Darüber hinaus zeigt GSK einen Vergleich mit der Versorgungsrealität unter Verwendung von Daten aus einem nationalen englischen Krebsregister. Außerdem stellt GSK Vergleiche zu insgesamt 5 identifizierten Publikationen an, die Bestandteile der ZVT (Doxorubicin und Carboplatin mit Paclitaxel) im Anwendungsgebiet untersuchten.

Die durchgeführten Vergleiche von Dostarlimab zur ZVT zeigen ein einheitliches und deutliches Bild:

Beim patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in fast allen untersuchten Vergleichen ein statistisch signifikanter und teilweise erheblicher Unterschied zugunsten von Dostarlimab. Das Mortalitätsrisiko wird insbesondere beim Vergleich zu Doxorubicin um

mindestens 59% reduziert – die entsprechenden Hazard Ratios liegen zwischen 0,18 und 0,41. Die mediane Überlebenszeit unter Doxorubicin lag in der ZoptEC-Studie bei ca. 11 Monaten, während in der GARNET-Studie für Dostarlimab noch kein medianes Überleben erreicht worden ist. Unter Zugrundelegung von konservativen Annahmen bezüglich des OS-Therapieeffektes kann davon ausgegangen werden, dass das mediane Überleben in GARNET mindestens 18 Monaten beträgt. Somit liegt die Überlebensverlängerung durch Dostarlimab im Vergleich zu Doxorubicin bei *mindestens* 7 Monaten (HR: 0,40 95%-KI [0,28; 0,58]). Ein ähnlich großer Effekt von Dostarlimab auf das Gesamtüberleben zeigt sich im Vergleich mit den Krebsregisterdaten. Das mediane Überleben im Krebsregister ist etwa bei 10 Monaten. Der mittlere Schätzer für die Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Dostarlimab liegt zwischen 76% und 48% (HR: 0,24–0,52).

Die Ansprechraten auf die relevanten systemischen Chemotherapien sind sehr niedrig und liegen in entsprechenden Studien zwischen 4% und 27%. Die objektive Ansprechrate (ORR) in der GARNET-Studie betrug 44% (ORR=0,44; 95%-KI: [0,34; 0,53]). Im Vergleich mit den Daten der ZoptEC Studie (Doxorubicin, ORR=0,14; 95%-KI: [0,10; 0,19]) war die objektive Ansprechrate bei einer Behandlung mit Dostarlimab erheblich höher (OR=0,189; 95%-KI [0,108; 0,330]; $p < 0,0001$). Die Dauer des Ansprechens (DOR) unter Dostarlimab war im Vergleich zu einer Behandlung mit Doxorubicin erheblich länger (HR = 0,044; 95%-KI [0,010; 0,197]). Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Dostarlimab in der GARNET Studie, war im Vergleich zum PFS unter Doxorubicin in der ZoptEC Studie erheblich länger (HR = 0,38; 95%-KI [0,28; 0,51]). Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich im Vergleich zu Doxorubicin beim Endpunkt „schwere Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) ein erheblicher Vorteil für Dostarlimab. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen unter Doxorubicin in der ZoptEC-Studie lag bei 77%, während die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen mit Dostarlimab in der GARNET-Studie bei 49% lag (RR: 0,63; 95%-KI [0,507; 0,793]; $p < 0,0001$). Bei weiteren Nebenwirkungsendpunkten, für die ein Vergleich möglich war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab und Doxorubicin.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen durch den EORTC-QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 15 Punkte im globalen Gesundheitsstatus ein signifikanter Vorteil für Dostarlimab. Das Risiko über den beobachteten Studienzeitraum eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erleiden war für Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, deutlich niedriger als unter Doxorubicin. Bezüglich der Zeit bis zur ersten relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitstaus war das Risiko um 42% reduziert (HR: 0,577; 95%-KI [0,415; 0,802]; $p < 0,0011$). Darüber hinaus zeigten sich signifikante Vorteile von Dostarlimab gegenüber Doxorubicin auf 3 von 5 Funktionsskalen und 4 von 9 Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30.

Für die Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt werden, zeigt sich mit Blick auf die Mortalität und Nebenwirkungen ein teilweise erheblicher Zusatznutzen. Hinzu kommen erhebliche Vorteile in der Ansprechrate und Ansprechdauer sowie geringe bis erhebliche Vorteile in der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und der Dauer des

progressionsfreien Überlebens. Aufgrund dieser konsistenten und teilweise dramatischen Effekte bedeutet Dostarlimab einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen im Anwendungsgebiet. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Dostarlimab (Handelsname Jemperli) gegenüber der ZVT im Anwendungsgebiet der Therapie des fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie dargelegt.

Da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie GARNET um eine einarmige, also unkontrollierte Studie handelt, mussten weitere Datenquellen herangezogen werden, um einen Vergleich von Dostarlimab zur ZVT zu ermöglichen. Mithilfe von systematischen Recherchen und weiterführenden Bemühungen wurden insgesamt 7 relevante Datenquellen identifiziert und für den Vergleich zwischen Dostarlimab und der ZVT herangezogen.

- 1) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und IPD aus dem Kontrollarm der randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) ZoptEC (AEZS-108-050). Die Daten des Kontrollarms der ZoptEC Studie wurden unter der Lizenz des ZoptEC-Studiensponsors Aeterna Zentaris GmbH verwendet.
- 2) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin/Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Daten aus dem Kontrollarm einer RCT (McMeekin et al. 2015)
- 3) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Julius et al. 2013)
- 4) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Mazgani et al. 2008)
- 5) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Rubinstein et al. 2019)
- 6) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Makker et al 2013)
- 7) Vergleich von Dostarlimab mit den in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Daten eines englischen Krebsregisters.

Der Vergleich auf Basis der IPD der GARNET- und der ZoptEC-Studie bietet aus Sicht von GSK das höchst mögliche Evidenzniveau, da eine maximale Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen hinsichtlich der Patientencharakteristika durch eine Adjustierung mittels der etablierten IPTW-Methodik (Inverse Probability of Treatment Weighting) erreicht wird. Die zur Adjustierung notwendige Selektion und Gewichtung von Patientendaten wird in beiden Populationen gleichermaßen auf IPD-Ebene durchgeführt und berücksichtigt dabei die Heterogenität zwischen den Studien sowie die Heterogenität zwischen den einzelnen Patientinnen. Für die Vergleiche auf Basis der IPD der GARNET-Studie und publizierten Studiendaten wird ebenfalls eine etablierte Methodik (MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendet mit der für die Unterschiede zwischen den Datenquellen adjustiert wird. Durch diese Methodik und weitere Maßnahmen, wie z.B. Selektion von vergleichbaren Patienten aus der GARNET-Studie wird sichergestellt, dass maximale Homogenität für die Vergleiche erreicht und das Verzerrungspotenzial dadurch minimiert wird. Der Vergleich auf Basis der IPD der GARNET-Studie und den englischen Krebsregisterdaten wurde analog zu den Vergleichen mit publizierten Studiendaten mittels MAIC-Methodik durchgeführt. Der Vergleich von Dostarlimab mit englischen Krebsregisterdaten deckt nicht nur alle vom G-BA als zweckmäßig erachteten systemischen Chemotherapien ab, sondern berücksichtigt auch individuell angepasste Therapieoptionen und Kombinationen. GSK geht daher davon aus, dass der Vergleich mit dem englischen Krebsregister ebenfalls die ZVT-Komponente BSC abdeckt. Die Registerdaten stammen aus dem National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) und berücksichtigen den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2018. Die Datenqualität des englischen Registers ist sehr hoch und erfüllt die wesentlichen Kriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Für die Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene wurde das Evidenzniveau der einzelnen indirekten Vergleiche berücksichtigt. Dabei geht GSK davon aus, dass die Ergebnissicherheit für den Vergleich mit der ZoptEC Studie am höchsten ist. Die zweithöchste Ergebnissicherheit sieht GSK im Vergleich mit dem englischen Register, während für die indirekten Vergleiche mit den publizierten Daten die niedrigste Ergebnissicherheit angenommen wird.

Aus Sicht von GSK sind die oben genannten Datenquellen somit geeignet, um belastbare Aussagen zum Vergleich von Dostarlimab zur ZVT auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu treffen. Im Einzelnen und mit Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

Ergebnisse zur Mortalität

Beim patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in fast allen untersuchten Vergleichen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab. Der Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und IPD aus dem Kontrollarm der ZoptEC-Studie zeigt einen hochsignifikanten und erheblichen Überlebensvorteil für die Patientinnen in der GARNET-Studie bzw. Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden. Die mediane Überlebenszeit unter Doxorubicin lag in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ZoptEC-Studie bei ca. 11 Monaten, während in der GARNET-Studie zum vorliegenden Datenschnitt noch >50% der Patientinnen lebten (95%-KI mediane Überlebenszeit: [17,15; nicht erreicht]). Unter Zugrundelegung von konservativen Annahmen bezüglich des OS-Therapieeffektes ist davon auszugehen, dass das mediane Gesamtüberleben innerhalb der GARNET-Studie bei mindestens 18 Monaten liegt. Somit beträgt die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch Dostarlimab im Vergleich zu Doxorubicin *mindestens* 7 Monate. Der Überlebensvorteil spiegelt sich in einer Reduktion des adjustierten Mortalitätsrisikos um 59% wider (HR=0,41; 95%-KI: [0,28; 0,61]; p<0,0001).

Ein ähnlich großer Effekt von Dostarlimab auf das Gesamtüberleben zeigt sich im Vergleich mit den Krebsregisterdaten. Das mediane Überleben im Krebsregister lag bei etwa 10 Monaten. Im adjustierten Vergleich mit den Daten aus der GARNET-Studie liegt der mittlere Schätzer für die Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Dostarlimab zwischen 76% und 48% (HR: 0,24–0,52). Dabei waren die ZVT relevanten Therapieoptionen Carboplatin mit Paclitaxel (27,9%) und Doxorubicin (16,8%) die am häufigsten beobachteten Therapieoptionen im Krebsregister.

Auch die Vergleiche mit den publizierten Studiendaten zeigen deutliche Überlebensvorteile von Dostarlimab gegenüber Doxorubicin. Die Publikationen von Rubinstein und Mazgani betrachten leider nur sehr kleine Studienpopulationen (n≤31). Dies lässt leider keinen validen Vergleich zu. Hinzu kommt, dass in der Studie von Mazgani eine Stichprobenverzerrung vorliegt: Es wurden nur Patientinnen mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt, die im Rahmen ihrer Behandlung vor dem Progress bereits gut auf die Kombination angesprochen hatten. Dies führt dazu, dass der Effekt dieser Behandlung innerhalb der Studie überschätzt wird. Auch in der Veröffentlichung wird diese Überschätzung bereits als Limitation angeführt.

Tabelle 1-7: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs. Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf dem Gesamtüberleben

4010-01-001 (GARNET) vs. ZoptEC				
Endpunkt	Population	HR ¹ (95%-KI)	p-Wert ²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	0,409 (0,277; 0,605) ³	<0,0001	erheblich
¹ HR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt ³ Cox-Proportional-Hazards-Modell mit stabilisierter IPTW HR=Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit englischem Krebsregister - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf dem Gesamtüberleben

4010-01-001 (GARNET) vs. Registerdaten				
Endpunkt	Population	HR¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	Kohorte 1, Scenario 1	0,52 (0,29; 0,92)	0,0250	beträchtlich
	Kohorte 1, Scenario 2	0,35 (0,22; 0,55)	<0,0001	
	Kohorte 1, Scenario 3	0,31 (0,20; 0,49)	<0,0001	
	Kohorte 2, Scenario 1	0,49 (0,30; 0,93)	0,0155	
	Kohorte 2, Scenario 2	0,34 (0,22; 0,55)	<0,0001	
	Kohorte 2, Scenario 3	0,24 (0,14; 0,42)	<0,0001	
<p>¹ HR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle</p> <p>² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt</p> <p>HR=Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall</p> <p>In die Kohorte 1 wurden Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status 0, 1 oder nicht dokumentiert wurde (n=999). In der Kohorte 2 wurden nur Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status ≤1 war (n=501). Die für den MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendeten prognostischen Faktoren in den jeweiligen Szenarien waren:</p> <p>Szenario 1: Grade, Histologie, und Anzahl vorangegangene Platin-basierter Chemotherapien</p> <p>Szenario 2: Histologie, und Anzahl vorangegangene Platin-basierter Chemotherapien</p> <p>Szenario 3: Ethnizität, ECOG Status, Stage, Histologie und vorangegangene Operation</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit aggregierten Studiendaten aus McMeekin, Rubinstein, Mazgani, Julius und Makker - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf dem Gesamtüberleben

4010-01-001 (GARNET) vs. publizierten Studiendaten				
Endpunkt	Population	HR¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin] (n=248)	0,361 (0,216; 0,604)	<0,001	nicht quantifizierbar
	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	1,00 (0,457; 2,186)	0,999	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	0,517 (0,236; 1,132)	0,099	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=129) vs. Pegylated liposomal doxorubicin [Julius] (n=41)*	0,18 (0,097; 0,333)	<0,001	nicht quantifizierbar
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	0,20 (0,095; 0,421)	<0,001	nicht quantifizierbar
¹ HR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt * Bei der Publikation Julius et al. 2013 wurde die Population betrachtet, die eine Startdosis von 40 mg/m ² erhielt HR=Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall				

Ergebnisse zu Morbidität

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Ansprechrate auf die vorhanden Therapieansätze oft sehr niedrig. Dies zeigt sich auch in den Daten der für indirekte Vergleiche genutzten Studien. Die Ansprechrate auf Doxorubicin in der ZoptEC-Studie lag bei 14% (ORR=0,14; 95%-KI: [0,10; 0,19]). Die Ansprechrate in der GARNET-Studie lag hingegen bei 44% (ORR=0,44; 95%-KI: [0,34; 0,53]). Im Vergleich mit Doxorubicin (ZoptEC Studie) war die Chance anzusprechen bei einer Behandlung mit Dostarlimab entsprechend deutlich erhöht (OR=0,189; 95%-KI [0,108; 0,330]; p<0,0001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein ähnliches Bild zeigte sich in den Vergleichen mit den publizierten Daten von McMeekin et al., Mazgani et al., Makker et al. und Rubinstein et al. Die Ansprechrate nach Adjustierung war deutlich höher für Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden. Dass die Effektschätzer in den Vergleichen mit Rubinstein et al. und Mazgani et al. nicht statistisch signifikant waren ist wohl auf die kleinen Studienpopulationen zurückzuführen. Hinzu kommt die Stichprobenverzerrung innerhalb der Mazgani Studie (siehe Abschnitt zu Mortalität).

Die DOR unter Dostarlimab war im Vergleich zu einer Behandlung mit Doxorubicin erheblich länger (HR = 0,04; 95% -KI [0,10; 0,20]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS unter Dostarlimab in der GARNET Studie, war im Vergleich zum medianen PFS unter Doxorubicin in der ZoptEC Studie erheblich länger (HR = 0,38; 95% -KI [0,28; 0,51]; $p < 0,0001$).

Tabelle 1-10: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs. Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Ansprechrate

4010-01-001 (GARNET) vs. ZoptEC				
Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
ORR	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	0,189 (0,108; 0,330)	<0,0001	erheblich
DOR	Dostarlimab [GARNET] (n=40) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=32)	0,044 (0,010; 0,197)	<0,0001	erheblich
PFS	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	0,380 (0,283; 0,511)	<0,0001	erheblich
¹ OR bzw. HR. <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt OR=Odds Ratio; DOR = Dauer des Ansprechens; ORR=Objective Response Rate; PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall				

Tabelle 1-11: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit aggregierten Studiendaten aus McMeekin, Rubinstein, Mazgani und Makker - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Ansprechrage

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4010-01-001 (GARNET) vs. publizierten Studiendaten				
Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
ORR	Dostarlimab [GARNET] (n=106) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin] (n=223)	OR: 0,144 (0,0779; 0,2664)	<0,001	nicht quantifizierbar
	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	OR: 0,558 (0,186; 1,679)	0,299	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	OR: 0,505 (0,172; 1,481)	0,505	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	OR: 0,0313 (0,0158; 0,062)	<0,001	nicht quantifizierbar
PFS	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	HR: 0,866 (0,511; 1,466)	0,591	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	HR: 1,152 (0,689; 1,926)	0,59	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	HR: 0,164 (0,085; 0,361)	<0,001	nicht quantifizierbar

4010-01-001 (GARNET) vs. publizierten Studiendaten				
Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
¹ OR bzw. HR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt OR=Odds Ratio; ORR=Objective Response Rate; PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall				

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Mit Blick auf den Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und IPD aus dem Kontrollarm der ZoptEC-Studie zeigt sich beim Endpunkt „schwere Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) ein signifikanter und erheblicher Vorteil für Dostarlimab. Die beobachtete Häufigkeit „schwerer Nebenwirkungen“ unter Doxorubicin war 78% und unter Dostarlimab 48%. Dies zeigte sich in einer entsprechend deutlichen Risikodifferenz von -28% (95%-KI: [-40%; -16%], $p < 0,0001$). Bei den anderen Nebenwirkungsendpunkten, für die ein Vergleich möglich war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab und Doxorubicin.

Der Vergleich mit den Studiendaten aus der Publikation von McMeekin et al. zeigte keinen Unterschieden zwischen Dostarlimab und Patientinnen, die entweder Paclitaxel oder Doxorubicin erhielten.

Tabelle 1-12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus dem Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs. Tabelle 1-12: Vergleich 4010-01-001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs. Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Anzahl unerwünschter Ereignisse

4010-01-001 (GARNET) vs. ZoptEC				
Endpunkt	Population	OR¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	1,3010 (0,773; 2,189)	0,321	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	0,4850 (0,208; 1,131)	0,094	-
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	0,2913 (0,175; 0,485)	<0,0001	erheblich
¹ OR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt OR=Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit aggregierten Studiendaten aus McMeekin - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf Anzahl unerwünschter Ereignisse

4010-01-001 (GARNET) vs. publizierten Studiendaten				
Endpunkt	Population	OR¹ (95%-KI)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin (IXAMPLE 2)] (n=239)	OR: 1,13 (0,646; 1,977)	0,669	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin (IXAMPLE2)] (n=239)	OR: 0,528 (0,235; 1,186)	0,122	-
¹ OR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt OR=Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall				

Ergebnisse zur Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen durch den EORTC-QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 15 Punkte im globalen Gesundheitsstatus ein erheblicher und signifikanter Vorteil für Dostarlimab. Das Risiko über den beobachteten Studienzeitraum für den globalen Gesundheitsstatus eine relevante Verschlechterung zu erleiden war für Patientinnen die Dostarlimab erhielten deutlich niedriger als unter Doxorubicin (HR: 0,577; 95% -KI [0,415; 0,802]; $p < 0,0011$). Auch für die Funktionsskalen „Kognitive Funktion“, „körperliche Funktion“ und „Soziale Funktion“, und die Symptomskalen „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Atemnot (Dyspnoe)“ und „Appetitverlust“, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Dostarlimab.

Tabelle 1-14: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs. Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4010-01-001 (GARNET) vs. ZoptEC				
Endpunkt	Population	HR¹ (95%-KI)³	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung[#]				
Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,577 (0,415; 0,802)	0,0011	beträchtlich
EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[#]				
Körperliche Funktion*	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,695 (0,511; 0,945)	0,0201	gering
Rollenfunktion	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,831 (0,631; 1,095)	0,1887	-
Emotionale Funktion	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,822 (0,554; 1,220)	0,3312	-
Kognitive Funktion	Dostarlimab [GARNET] (n=61) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,631 (0,452; 0,882)	0,0070	beträchtlich
Soziale Funktion	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,426 (0,304; 0,596)	<0,0001	erheblich
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[#]				
Erschöpfung*	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,719 (0,564; 0,916)	0,0077	gering
Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,651 (0,464; 0,912)	0,0120	gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schmerzen	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,934 (0,701; 1,243)	0,6376	-
Atemnot (Dyspnoe)	Dostarlimab [GARNET] (n=61) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=187)	0,619 (0,439; 0,874)	0,0065	beträchtlich
Schlaflosigkeit	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,772 (0,549; 1,085)	0,1365	-
Appetitverlust	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,300 (0,206; 0,436)	<0,0001	erheblich
Verstopfung	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,771 (0,539; 1,104)	0,1559	-
Diarrhö	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	0,689 (0,514; 1,496)	0,6288	-
Finanzielle Schwierigkeiten	[GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=186)	0,653 (0,408; 1,046)	0,0763	-

¹ HR <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle

² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt

³ Accelerated Failure Time (AFT) Modell (Weibull-Verteilung) mit stabilisierter IPTW

Die dargestellten Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung basieren auf einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

* Für die Funktionsskala körperliche Funktion und die Symptomskala Erschöpfung wurden die Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung mit einer Schwelle von 15 Punkten wiederholt. Wie vom IQWiG ausgeführt wurde, kann nur auf diesen beiden Skalen eine Anpassung der Responseschwelle auch eine Änderung der Zeit bis zur Verschlechterung zur Folge haben. Die entsprechende Hazard Ratio mit einer Schwelle von 15 Punkten lag für die Funktionsskala körperliche Funktion bei 0,535 (95%-KI [0,380; 0,752]; p=0,0003), und für die Symptomskala Erschöpfung bei 0,428 (95%-KI [0,309; 0,594]; p<0,0001)

HR=Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, stehen aktuell keine zielgerichteten und zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Dieser erhebliche, ungedeckte medizinische Bedarf zeigt sich in der geringen Anzahl klinischer Untersuchungen im Anwendungsgebiet, sowie in einer sehr schlechten Prognose für die Patientinnen. Das in Deutschland beobachtete mediane Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet liegt unter einem Jahr. Mit Dostarlimab steht diesen Patientinnen erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist. Vor diesem Hintergrund bietet Dostarlimab die erste evidenzbasierte, zugelassene und zielgerichtete Therapieoption im Anwendungsgebiet. Als solche bietet Dostarlimab den Patientinnen im Anwendungsgebiet einen erheblichen Zusatznutzen mit Blick auf die Verlängerung der Lebenszeit, das Ansprechen, die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient, ist wie folgt:

Mortalität

Das beobachtete mediane Gesamtüberleben in Deutschland liegt bei 335 Tagen (95% -KI [276 – 394]). In den für einen Vergleich herangezogenen Daten der ZoptEC-Studie (11 Monate) und des englischen Krebsregisters (10 Monate) lag das mediane Überleben ebenfalls unter einem Jahr. Für Dostarlimab wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht (95% -KI mediane Überlebenszeit: [17,15; nicht erreicht]). Unter Zugrundelegung von konservativen Annahmen bezüglich des OS-Therapieeffektes ist davon auszugehen, dass das mediane Gesamtüberleben bei mindestens 18 Monaten liegt. Somit liegt die Überlebensverlängerung durch Dostarlimab im Vergleich zu Doxorubicin bei *mindestens* 7 Monaten bzw. bei 8 Monaten gegenüber der Versorgungsrealität.

Der Überlebensvorteil spiegelt sich in einer erheblichen Reduktion des adjustierten Mortalitätsrisikos gegenüber ZoptEC (Doxorubicin) um 59% wider (HR=0,41; 95% -KI: [0,28; 0,61]; $p < 0,0001$). Die Risikoreduktion im Vergleich zu den Daten aus dem Krebsregister liegt je nach Modell zwischen 48% und 69%. Die Daten zeigen also, dass die Behandlung mit Dostarlimab eine statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit im Anwendungsgebiet und gegenüber der ZVT ermöglicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund der indirekten Vergleiche als hoch zu bewerten. Allerdings sind die Effekte so dramatisch und konsistent, dass von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben leitet GSK auf Basis dieser Daten einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ab.

Morbidität

Im Vergleich zu der beobachteten Ansprechrate unter Doxorubicin in der ZoptEC-Studie war die Ansprechrate unter Dostarlimab in der GARNET-Studie etwa 5 mal so hoch (OR=0,189; 95% -KI [0,108; 0,330]). Ein ähnliches Bild zeigte sich in den Vergleichen mit den publizierten Daten von McMeekin et al., Mazgani et al., Makker et al. und Rubinstein et al. Die Ansprechrate nach Adjustierung war erheblich höher für Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden.

Die DOR unter Dostarlimab war im Vergleich zu einer Behandlung mit Doxorubicin erheblich länger (HR = 0,044; 95% -KI [0,010; 0,197]). Auch das PFS unter Dostarlimab in der GARNET Studie, war im Vergleich zum PFS unter Doxorubicin in der ZoptEC Studie erheblich länger (HR = 0,38; 95% -KI [0,28; 0,51]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität ist aufgrund der indirekten Vergleiche ebenfalls als hoch zu bewerten. Allerdings sind die Effekte auch hier so dramatisch und konsistent, dass von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen ist.

Für den Endpunkt Morbidität leitet GSK auf Basis dieser Daten einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ab.

Nebenwirkungen

Neben dem teilweise erheblichen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens und der Ansprechrates, zeigen sich für Dostarlimab auch erhebliche Vorteile bezüglich der „schweren Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3). Die beobachtete Häufigkeit „schwerer Nebenwirkungen“ unter Doxorubicin war 78% und unter Dostarlimab 48%. Dies zeigte sich in einer entsprechend erheblichen Risikodifferenz von -28% (95%-KI [-40%; -16%], $p < 0,0001$).

Bei den anderen Nebenwirkungsendpunkten, für die ein Vergleich möglich war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab und Doxorubicin. Die Vergleiche zwischen Dostarlimab und Doxorubicin bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigten keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich mit den Studiendaten aus der Publikation von McMeekin et al. zeigte ebenfalls keinen Unterschied bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Patientinnen die Dostarlimab und Patientinnen, die entweder Paclitaxel oder Doxorubicin erhielten.

Auch für die Endpunkte im Bereich Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial aufgrund der indirekten Vergleiche als hoch zu bewerten. Allerdings zeigt sich eindeutig, dass Dostarlimab nicht mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einhergeht, sondern im Gegenteil, mit weniger Nebenwirkungen als die aktuell angewendeten Chemotherapien verbunden ist. Da die Risikoreduzierung bezüglich „schwerer Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) mit -28% dramatisch ist, ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen.

Für den Endpunkt „schwere Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) leitet GSK auf Basis dieser Daten einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ab.

Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten relevanten Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 15 Punkte ein signifikanter Vorteil für Dostarlimab. Das Risiko bezüglich des globalen Gesundheitsstatus eine relevante Verschlechterung zu erleiden war für Patientinnen die Dostarlimab erhielten deutlich niedriger als unter Doxorubicin (HR: 0,577; 95%-KI [0,415; 0,802]; $p < 0,0011$). Auch für die Funktionsskalen „Kognitive Funktion“, „körperliche Funktion“ und „Soziale Funktion“, und die Symptomskalen „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Atemnot (Dyspnoe)“ und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Appetitverlust“, zeigten sich statistisch signifikante und teilweise erhebliche Vorteile für Dostarlimab.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial aufgrund der indirekten Vergleiche als hoch zu bewerten. Allerdings zeigte bei allen durchgeführten Vergleichen zum EORTC QLQ-C30 und dessen Funktions- und Symptomskalen keiner der Effektschätzer einen Nachteil für Dostarlimab an. Gleichzeitig zeigte sich für den globalen Gesundheitsstatus, die Funktionsskalen „Kognitive Funktion“, „körperliche Funktion“ und „Soziale Funktion“, und die Symptomskalen „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Atemnot (Dyspnoe)“ und „Appetitverlust“, ein signifikanter Vorteil für Dostarlimab. Aufgrund dieser dramatischen und konsistenten Ergebnisse, ist von einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen auszugehen.

Auf Basis dieser Daten leitet GSK für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ab.

Gesamtfazit

Mit Dostarlimab steht den Patientinnen im Anwendungsgebiet erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der wirksam und verträglich ist. Damit ist Dostarlimab die erste zielgerichtete Therapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet. Entsprechend deutlich zeigten sich die Vorteile von Dostarlimab gegenüber der Versorgungsrealität und den einzelnen für eine Therapie nach Maßgabe des Arztes relevanten Substanzen. Spezifisch zeigte Dostarlimab dramatische Vorteile mit Blick auf die Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, und Lebensqualität gegenüber Doxorubicin, der bisher am häufigsten eingesetzten systemischen Chemotherapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet. Auch im Vergleich zur Versorgungsrealität konnte GSK einen deutlichen Überlebensvorteil zeigen. Im Vergleich mit Daten aus einem englischen Krebsregister, das neben allen relevanten systemischen Chemotherapien (Carboplatin mit Paclitaxel, Doxorubicin, und Cisplatin) auch weitere individuelle Therapieansätze abdeckt, zeigte sich ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko.

In der Gesamtschau, und mit Blick auf Mortalität und Nebenwirkungen zeigt sich ein teilweise erheblicher Zusatznutzen. Hinzu kommen erhebliche Vorteile in der Ansprechrate und Ansprechdauer sowie geringe bis erhebliche Vorteile in der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Aufgrund dieser konsistenten und teilweise dramatischen Effekte bedeutet Dostarlimab einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen im Anwendungsgebiet. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen** von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassung alle erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, gibt es im Augenblick keine zugelassenen und zielgerichteten Therapieoptionen. Dies spiegelt sich auch in einer schlechten Prognose für die Patientinnen im Anwendungsgebiet wider. Das mediane Gesamtüberleben liegt unter einem Jahr (335 Tage; 95%-KI [276; 394])

Generell haben die systemischen Chemotherapien Doxorubicin und Cisplatin eine Zulassung im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus wird Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als eine relativ gut verträgliche Behandlungsoption in den Leitlinien genannt, obwohl für diese Kombination derzeit keine Zulassung besteht. Insgesamt sind die Ansprechraten für systemische Chemotherapien bei Patientinnen im Anwendungsgebiet jedoch relativ niedrig (4% bis 27%) und die Prognose für die Patientinnen häufig schlecht. Neben den genannten systemischen Chemotherapien sind die endokrinen Therapien Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat im Anwendungsgebiet zur *palliativen* Therapie zugelassen. Die Ansprechrate, und auch die Zulassung, ist jedoch abhängig vom Rezeptorstatus der Patientinnen. Aus diesem Grund werden endokrine Monotherapien im Anwendungsgebiet vor allem bei Rezeptor positiven Patientinnen als palliative Therapie bei reduziertem Allgemeinzustand angewendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Speziell für die im Anwendungsgebiet weiter spezifizierte Subgruppe der Patientinnen mit dMMR/MSI-H gibt es erste Hinweise darauf, dass Nachteile bezüglich des Ansprechens sowohl auf endokrine als auch auf Platin-basierte Therapien bestehen. Gleichzeitig wurde für dMMR/MSI-H eine prädiktive Relevanz hinsichtlich eines besseren Ansprechens auf Checkpoint-Immuntherapien beschrieben.

Zusammengefasst steht den Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierenden Therapie progredient ist, durch Dostarlimab also erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der zielgerichtet, gut verträglich und wirksam ist. Vor diesem Hintergrund bietet Dostarlimab die erste zugelassene und zielgerichtete Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches derzeit einen erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf aufweist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	627 – 3.437
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich erheblichen aber mindestens beträchtlichen, Zusatznutzen	627 – 3.437
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	1. Jahr: 102.438,59 Folgejahre ¹ : 102.109,41
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹: Neben den Produktkosten fallen bei der Anwendung von Dostarlimab zusätzliche Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Gabe der Infusionslösung (Dauer mindestens 60 min) an. Im ersten Jahr erfolgen 11 Anwendungen und in den Folgejahren 9 Anwendungen. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	1. Jahr: 713,93 - 1.935,40 Folgejahre: 712,63 - 1.934,10
A	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinom	Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinom	1. Jahr: 2.840,55 - 11.327,25 Folgejahre: 2.839,25 - 11.325,95
A	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	1. Jahr: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 5.501,63 - 7.764,50 oder 7.743,59 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 4.406,87 - 6.169,10 oder 6.121,31 Folgejahre: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 5.500,33 - 7.143,79 oder 7.742,29 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 4.405,57 - 6.167,80 oder 6.120,01

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms	Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom	1. Jahr: 8.656,68 - 11.193,42 Folgejahre: 8.655,38 - 11.192,12
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms	Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom	1. Jahr: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 9.303,17 - 11.817,81 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 7.313,93 - 9.236,89 Folgejahre: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 9.301,87 - 11.816,51 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 7.312,63 - 9.235,59
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10 mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	1. Jahr: 20.687,11 - 23.189,34 Folgejahre: 20.685,81 - 23.188,04
A	Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Best Supportive Care	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Progredienz während oder nach Platin-basierter Therapie	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da frühzeitige Erkennung und Behandlung immunvermittelte Nebenwirkungen für die sichere Anwendung des Arzneimittels wichtig sind, stellt der Zulassungsinhaber gemäß Risiko-Management-Plan eine Patientenkarte zur Verfügung, die der behandelnde Arzt dem Patienten aushändigt. Die Patientenkarte informiert die Patientinnen über die Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen und über die Wichtigkeit den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu informieren, wenn Symptome auftreten oder sich verschlimmern und sich nicht selbst zu behandeln. Die Patientinnen werden aufgefordert, die Karte jederzeit mit sich zu führen und sie bei allen ärztlichen Untersuchungen dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen. Die Karte enthält Hinweise für das medizinische Fachpersonal und die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.