

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Therapie des rezidivierenden oder fortgeschrittenen
Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H und
Progredienz während oder nach Platin-basierter
Therapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Behandlungsoptionen in den durchgeführten Studien zur Versorgungsrealität im betrachteten Anwendungsgebiet	12
Tabelle 3-2: Eigenschaften der beiden Endometriumkarzinom-Typen.....	23
Tabelle 3-3: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	24
Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation (⁶⁶ GSK, 2021).....	36
Tabelle 3-5: Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation (⁶⁶ GSK, 2021).....	37
Tabelle 3-6: Ermittlung der Jahresinzidenz der Zielpopulation für das Jahr 2025 (⁶⁶ GSK, 2021).....	38
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	39
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	68
Tabelle 3-14: Mögliche Schemata zur Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten, die einer Behandlung mit Paclitaxel vorangehen muss.....	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	81
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	84
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²⁰ GSK, 2021)	91
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	114
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die Anwendungshäufigkeit der in der ZVT genannten systemischen Chemotherapien.....	13
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen der Zielpopulation	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DE	Deutschland
dl	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Endometriumkarzinom (Endometrial cancer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FR	Frankreich
GB	Großbritannien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GSK	GlaxoSmithKline

GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (graft-versus-host disease)
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision)
IgG	Immunglobulin G
IHC	Immunohistochemistry
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik
IPD	Individuelle Patientendaten
IT	Italien
IU	International Unit
i.v. / IV	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KO	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Lynch-Syndrom
mAB	Monoclonal Antibody (Monoklonaler Antikörper)
MAH	Marketing Authorisation Holder
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur
MSI	Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite instability)
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabil (Microsatellite stable)
n	Number / Anzahl
NCRAS	National Cancer Registry Analysis System

NGS	Next-Generation Sequencing
NV	Nicht verfügbar
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PD	Programmed Cell Death
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SoC	Standard of Care / Standardtherapie
SP	Spanien
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normbereichsgrenze)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dostarlimab ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt,

das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist. (¹GSK, 2021).

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine *Therapie nach Maßgabe des Arztes* als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (²G-BA, 2020).

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*

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (²G-BA, 2020).

Der G-BA fügt hinzu, dass die Evidenz für Therapien in der Behandlungssituation nach einem Platin-basierten Regime im Anwendungsgebiet sehr limitiert ist und dass eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht (²G-BA, 2020).

Der G-BA weist außerdem darauf hin, dass für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere der in der ZVT umfassten Behandlungsoptionen beinhalten sollte. Dabei setzt der G-BA das übergeordnete Ziel, die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen zu repräsentieren (²G-BA, 2020).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte

Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

In dem Beratungsgespräch am 27.05.2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-057 hat der G-BA als ZVT für Dostarlimab als Monotherapie im genannten Anwendungsgebiet, eine *Therapie nach Maßgabe des Arztes* bestimmt (²G-BA, 2020).

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*

(²G-BA, 2020).

GSK folgt der vom G-BA festgelegten ZVT.

Der G-BA weist unter anderem darauf hin, dass für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere, der in der ZVT umfassten Behandlungsoptionen beinhalten sollte. Dabei setzt der G-BA das übergeordnete Ziel, die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen zu repräsentieren (²G-BA, 2020).

Die dem Nutzendossier und der Zulassung zugrunde liegende GARNET Studie ist eine Phase I Studie ohne Kontrollgruppe. Aus diesem Grund kann GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) im vorliegenden Dossier den Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der ZVT nicht anhand eines direkten Vergleichs innerhalb einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) belegen. Jedoch hat GSK für das vorliegende Dossier hohe Anstrengungen unternommen, um den Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der ZVT bestmöglich aufzuzeigen.

So ist es GSK gelungen, die Nutzenbewertung von Dostarlimab gegenüber Doxorubicin auf Grundlage eines Vergleichs von individuellen Patientendaten (IPD) zu ermöglichen (³GSK,

2020). Darüber hinaus zeigt GSK einen Vergleich mit der Versorgungsrealität unter Verwendung von Daten aus einem nationalen englischen Krebsregister (⁴GSK, 2021). Außerdem stellt GSK Vergleiche zu allen identifizierten Publikationen an, die Bestandteile der ZVT im Anwendungsgebiet untersuchten (⁵GSK, 2021).

Für den Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin auf Individualdatenebene wurden die Daten der GARNET Studie (Dostarlimab) mit den Daten des Kontrollarms (Doxorubicin) der ZoptEC Studie (NCT01767155, (⁶Aeterna Zentraris, 2017;⁷Miller, et al., 2018)) verglichen (³GSK, 2020;⁸Tesaro, 2020).

Aus der Sicht von GSK ist der Vergleich zwischen Dostarlimab und Doxorubicin besonders stark zu gewichten. In den vorliegenden Studien zur Versorgungsrealität war Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte systemische Chemotherapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet von Dostarlimab. So ergab eine 2020 in fünf europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien) durchgeführte Patientenaktenstudie, dass in Deutschland 31,8% und in Großbritannien 35,0% der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet Doxorubicin als Monotherapie erhielten. Über die fünf Länder kombiniert erhielten 27,2% eine Monotherapie mit Doxorubicin (⁹ICON, 2021;¹⁰ICON, 2021). In einer von GSK in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik (IPAM) durchgeführten Kassendatenanalyse von etwa 3,4 Millionen AOK PLUS-Versicherten in Sachsen und Thüringen zeigte sich ein ähnliches Bild. Die Abrechnungsdaten von 2013 bis 2020 zeigten, dass 14,9% der Patientinnen im betrachteten Anwendungsgebiet Doxorubicin erhielten. Dabei erhielten 7,0% eine Monotherapie mit Doxorubicin und 7,9% eine Kombination mit Doxorubicin (¹¹Mevius, et al., 2021). Damit ist Doxorubicin auch in dieser Analyse eine der am häufigsten verwendeten Substanzen. Eine Analyse von englischen Registerdaten ergab, dass etwa 16,8% der Patientinnen im Anwendungsgebiet eine Monotherapie mit Doxorubicin erhielten (¹²GSK, 2020). Tabelle 3-1 zeigt zusammenfassend die am häufigsten angewendeten Behandlungsoptionen in den drei durchgeführten Studien zur Versorgungsrealität. Es zeigt sich eindeutig, dass Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte systemische Chemotherapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet ist.

Neben dem Schwerpunkt auf Doxorubicin, zeigt sich in den verfügbaren Versorgungsdaten, dass 53% der beobachteten Therapien innerhalb des deutschen Teils der Patientenaktenstudie eine der für die ZVT relevante systemische Chemotherapien erhalten haben (siehe Tabelle 3-1). Darüber hinaus erhielten 73% der Patientinnen im deutschen Teil der Patientenaktenstudie eine Therapie, die mindestens eine der ZVT relevanten Wirkstoffe beinhaltet hat (⁹ICON, 2021;¹⁰ICON, 2021). Innerhalb der Kassendatenanalyse sind durch die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien 12,5% bis 27,5% der Versorgungsrealität abgedeckt. Die Unsicherheit bei den Kassendaten rührt daher, dass 15% eine nicht-komplexe oder moderat-komplexe Chemotherapie mit einem bis zwei Wirkstoffen erhalten, die in den Kassendaten nicht näher spezifiziert werden. Insgesamt erhalten zwischen 54,7% und 76,6% der Patientinnen innerhalb der deutschen Kassendaten eine systemische Chemotherapie, die mindestens einen in der ZVT eingeschlossenen Wirkstoffe beinhaltet. Die Unsicherheit beruht

wieder auf 21,9% unbekannter nicht-komplexer oder moderat-komplexer Chemotherapien mit einem bis zwei Wirkstoffen, die in den Kassendaten nicht eindeutig identifiziert werden können. Insgesamt zeigt sich aber, dass die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien die Versorgungsrealität in Deutschland zu einem großen Teil abdecken (¹¹Mevius, et al., 2021).

Tabelle 3-1: Behandlungsoptionen in den durchgeführten Studien zur Versorgungsrealität im betrachteten Anwendungsgebiet

Substanz	Patientenaktenstudie ^{1,2} (DE, GB, SP, IT, FR)			Kassendaten- analyse ³ (DE)	Registerdaten- analyse ⁴ (UK)
	DE (n=66)	GB (n=60)	Total (n=339)	n=201	n=999
Systemische Chemotherapien					
Doxorubicin	21 (31,8%)	21 (35,0%)	92 (27,1%) ⁶	14 (7,0%)	168 (16,8%) ⁴
Carboplatin mit Paclitaxel	7 (10,6%)	9 (15,0%)	32 (9,4%)	11 (5,5%) ⁷	279 (27,9%)
Carboplatin mit Doxorubicin	1 (1,5%)	4 (6,7%)	9 (2,7%)	7 (3,5%)	153 (15,3%) ⁵
Paclitaxel	7 (10,6%)	9 (15,0%)	41 (12,1%)	8 (4,0%)	116 (11,6%)
Carboplatin	2 (3,0%)	10 (16,7%)	19 (5,6%)	3 (1,5%)	93 (9,3%)
Cisplatin mit Doxorubicin	5 (7,6%)	3 (5%)	10 (2,9%)	-	49 (4,9%)
Cisplatin	2 (3,0%)	-	7 (2,1%)	-	24 (2,4%)
Endokrine Therapien					
Medroxyprogesteron-acetat	NV ⁸	NV ⁸	NV ⁸	16 (8,0%)	NV ⁹
Megestrolacetat	NV ⁸	NV ⁸	NV ⁸	4 (2,0%)	NV ⁹
DE: Deutschland; FR: Frankreich; GB: Großbritannien; IT: Italien; NV: Nicht verfügbar; SP: Spanien, UK: Vereinigtes Königreich.					
¹ Quelle: (⁹ ICON, 2021)					
² Quelle: (¹⁰ ICON, 2021)					
³ Quelle: (¹¹ Mevius, et al., 2021)					
⁴ Quelle: (¹² GSK, 2020)					
⁴ n=130 (13,0%) liposomales Doxorubicin und n=38 (3,8%) Doxorubicin					
⁵ n=141 (14,1%) Carboplatin mit liposomalem Doxorubicin und n=12 (1,2%) mit Doxorubicin					
⁶ n=3 (0,9%) liposomales Doxorubicin und n=89 (26,3%) Doxorubicin					
⁷ n=26 (12,9%) Patientinnen haben eine „nicht komplexe Chemotherapie mit 2 Medikamenten“, n=10 (5,0%) Patientinnen haben eine „moderat komplexe Chemotherapie mit 2 Medikamenten“ erhalten, ohne dass in den Kassendaten die Wirkstoffe erkennbar sind. Laut der Einschätzung einer klinischen Expertin kann davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um Carboplatin mit Paclitaxel handelt. Darüber hinaus erhalten n=8 (4,0%) eine nicht komplexe Chemotherapie mit einem Wirkstoff deren Wirkstoff nicht spezifisch dokumentiert ist (Quelle: ¹¹ Mevius, et al., 2021).					
⁸ In der Patientenaktenstudie wurden endokrine Therapien vor der ersten Platin-basierten Therapie nicht als eigene Behandlungslinie gewertet. Aus diesem Grund kommt es zu einer Unterschätzung der Behandlungszahlen mit endokriner Therapie.					

⁹ Die Registerdaten stammen aus der Sekundärversorgung. In England bedeutet dies, dass einige orale Therapien und Hormontherapien möglicherweise nur unzureichend erfasst werden können. Insgesamt haben 2 der 999 Patientinnen eine endokrine Therapie erhalten. Da es sich dabei um zwei unterschiedliche Therapien gehandelt hat, können diese zum Schutz der Patientinnen nicht veröffentlicht werden.

Mit Blick auf die beobachteten Daten in der Versorgungsrealität ist es umso wertvoller, dass es GSK gelungen ist, Registerdaten für einen Vergleich von Dostarlimab mit der Gesamtheit der in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien zu gewinnen. Durch den Vergleich deckt GSK nicht nur alle vom G-BA als zweckmäßig erachteten systemischen Chemotherapien ab, sondern auch individuell angepasste Therapieoptionen und Kombination. Die Registerdaten stammen aus dem National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) und beinhalten den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2018.

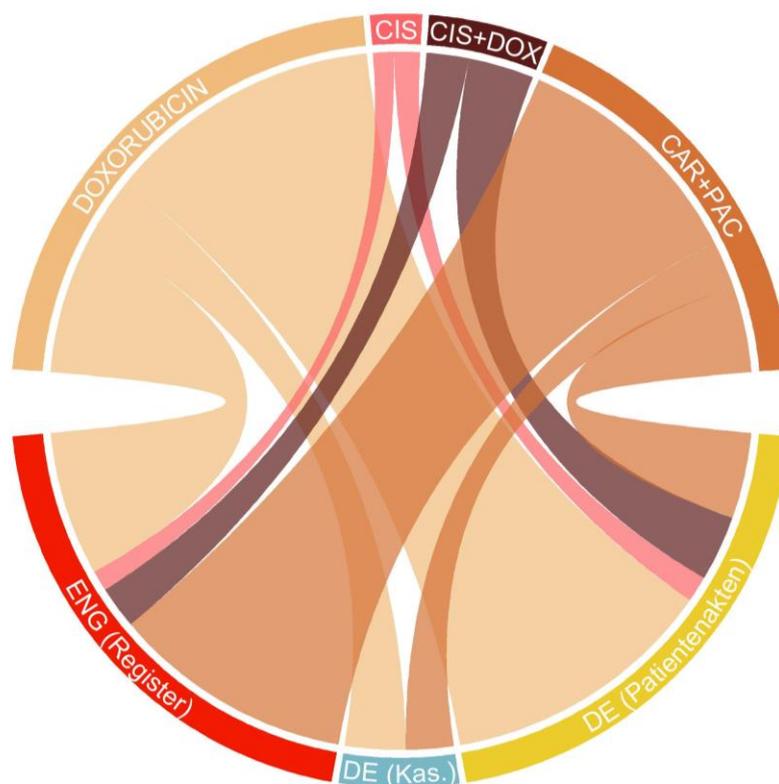


Abbildung 3-1: Die Anwendungshäufigkeit der in der ZVT genannten systemischen Chemotherapien.

Die Grafik zeigt die relative Häufigkeit der im Rahmen der ZVT als relevant erachteten systemischen Chemotherapien. Dargestellt sind Daten aus dem englischen Register „ENG (Register)“, der deutschen Kassendatenanalyse „DE (Kas.)“ und des deutschen Anteils in der europäischen Patientenaktenstudie „DE (Patientenakten)“. In der deutschen Kassendatenanalyse wurde bei 10,0% der Patientinnen eine endokrine Monotherapie beobachtet (8,0% Medroxyprogesteronacetat, 2,0% Megestrolacetat). CAR: Carboplatin; CIS: Cisplatin; DOX: Doxorubicin; PAC: Paclitaxel. Quellen: (⁵GSK, 2021; ⁹ICON, 2021; ¹⁰ICON, 2021; ¹¹Mevius, et al., 2021)

Obwohl sich die Anwendungshäufigkeiten in den englischen Registerdaten von denen in der Patientenaktenstudie und der Kassendatenanalyse teilweise unterscheiden (siehe Tabelle 3-1 und Abbildung 3-1), geht GSK davon aus, dass die *Wirksamkeit* der einzelnen Therapieoptionen, in einer von individuellen Therapieentscheidungen geprägten Versorgungssituation (²G-BA, 2020), nicht verzerrt ist. Entsprechend sollte auch der Wirksamkeitsvergleich von Dostarlimab mit den in England und Deutschland gleichermaßen angewendeten Therapieoptionen im Register kaum verzerrt sein. Die Individualität der Versorgungssituation und der fehlende Behandlungsstandard zeigt sich auch 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 (Quelle: ²G-BA, 2020;¹¹Mevius, et al., 2021). Gespräche mit klinischen Experten bestätigten zudem, dass die Versorgungssituation in England sich zwar von der Versorgungssituation in Deutschland unterscheidet, im Anwendungsgebiet (Progredienz nach Platin-basierter Therapie) jedoch kaum unterschiedlich ist. GlaxoSmithKline hatte sich auch um deutsche Registerdaten bemüht. Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers konnten jedoch keine deutschen Registerdaten für das Dossier gewonnen werden.

Neben den Vergleichen mit individuellen Patientendaten aus einer klinischen Studie und Registerdaten konnte GSK mittels einer systematischen Literaturrecherche fünf Studien identifizieren, die ZVT-relevante Therapieoptionen im Anwendungsgebiet untersuchen. Bei den fünf Studien handelt es sich um eine RCT (¹³McMeekin, et al., 2015), sowie vier Beobachtungsstudien (¹⁴Makker, et al., 2013;¹⁵Rubinstein, et al., 2019;¹⁶Julius, et al., 2013;¹⁷Mazgani, et al., 2008). Der Vergleich mit McMeekin et al. (2015) ermöglichte einen Vergleich von Dostarlimab mit einer Gruppe von Patientinnen, die entweder Doxorubicin (n=171) oder Paclitaxel (n=68) erhielten (¹³McMeekin, et al., 2015). Makker et al. (2013) ermöglichte einen indirekten Vergleich mit Patientinnen, die Doxorubicin erhielten (¹⁴Makker, et al., 2013). Rubinstein et al. (2019), Julius et al. (2013), und Mazgani et al. (2008) berichteten jeweils Daten von Patientinnen, die mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden (¹⁵Rubinstein, et al., 2019;¹⁶Julius, et al., 2013;¹⁷Mazgani, et al., 2008).

Ein BSC als Therapieoption im Anwendungsgebiet, meint eine Therapie, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (¹⁸G-BA, 2020). Aufgrund der Individualität von BSC ist diese Behandlungsform nur schwer von den anderen Therapieoptionen, die vom G-BA im Rahmen der ZVT als relevant erachtet werden, abzugrenzen. Daraus ergibt sich, dass die Relevanz eines BSC auch nur schwer quantifizierbar ist. Die Individualität der Versorgungssituation zeigt sich 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 (Quelle: ¹¹Mevius, et al., 2021). Aufgrund der Individualität von BSC ist ein gezielter Vergleich nur schwer umsetzbar. Allerdings geht GSK davon aus, dass der Vergleich mit dem englischen Krebsregister, dass die Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet in ihrer Gesamtheit widerspiegelt, ein BSC ebenfalls abdeckt.

Neben den genannten systemischen Chemotherapien und BSC, erachtet der G-BA im Rahmen einer *Therapie nach Maßgabe des Arztes* auch die endokrinen Therapien mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat im Anwendungsgebiet als geeignet. Um einen indirekten Vergleich zwischen Dostarlimab und einer endokrinen Therapie zu ermöglichen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche identifizierte 1.022 Artikel, von denen 31 im Volltext betrachtet wurden. Es konnte jedoch keine Studie identifiziert werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit der GARNET Studie eignen würde. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss waren, dass keine Angaben zur Vortherapie gemacht wurden, keine Vortherapie gegeben wurde, oder dass keine Platin-basierte Vortherapie angenommen werden konnte (¹⁹Tolley, 2020). Auch die englischen Registerdaten beinhalten nur einen kleinen Anteil an Patientinnen (n=2; 0,2%), die eine endokrine Therapie erhalten haben. Grund dafür ist, dass das Register nur Daten aus der Sekundärversorgung abdeckt. In England bedeutet dies, dass einige orale Therapien und Hormontherapien möglicherweise nur unzureichend erfasst werden können (⁵GSK, 2021). Insgesamt ist es GSK daher nicht möglich gewesen, einen aussagekräftigen Vergleich mit einer endokrinen Monotherapie durchzuführen.

Allerdings wird in der deutschen S3-Leitlinie für die endokrine Therapie zur Behandlung eines Rezidivs lediglich der Empfehlungsgrad 0 bei einem Level of Evidence von 3 ausgewiesen, während für die Chemotherapie der Empfehlungsgrad 0 bei einem Level of Evidence von 1 ausgewiesen wird. Das niedrigere Evidenzniveau für die endokrinen Therapien begründet sich darin, dass es bisher keine Studien gibt, die die Wirksamkeit einer Hormontherapie gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder BSC untersuchen (²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;²¹Kokka, et al., 2010). Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit einer Hormontherapie stark abhängig vom Rezeptorstatus ist. Die Ansprechrate liegt zwischen 7% und 8% bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor, und zwischen 26% und 37% bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor (²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;²²Thigpen, et al., 1999). Dies spiegelt sich auch darin wider, dass Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat lediglich für Rezeptor positive Patientinnen im Anwendungsgebiet eine Zulassung haben. Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat sind zudem ausdrücklich zur palliativen Behandlung im Anwendungsgebiet zugelassen. Aus diesem Grund werden endokrine Monotherapien im Anwendungsgebiet auch vor allem als palliative Therapie bei reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt (²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;²³G-BA, 2021;²⁴Van Weelden, et al., 2019). Dass die vom G-BA als ZVT relevant erachteten endokrinen Therapien tatsächlich nur für einen kleinen Teil der Patientinnen relevant sind zeigt sich auch in den verfügbaren Daten zur Versorgungsrealität. In den deutschen Kassendaten zeigt sich, dass endokrine Therapien gerade mal 10% der Versorgungsrealität ausmachen während die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien bis zu 76,6% der Versorgungsrealität abdecken (¹¹Mevius, et al., 2021). Außerdem gibt es erste Hinweise darauf, dass Patientinnen mit dMMR/MSI-H signifikant schlechter auf endokrine Therapien ansprechen. Chung et al. (2021) schlussfolgern, dass der dMMR/MSI-H-Status zukünftig zur Indikationsabklärung für endokrine Therapien genutzt werden könnte (²⁵Chung, et al., 2021). Vor diesem Hintergrund verliert die endokrine Therapie weiter an Relevanz für eine Therapie nach Maßgabe des Arztes im Anwendungsgebiet.

Für die Analysen, die GSK im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Nutzens von Dostarlimab vorlegt, konnte der dMMR/MSI-H-Status der Patientinnen nicht berücksichtigt werden. Der dMMR/MSI-H-Status wird für die Therapieentscheidung immer relevanter, allerdings wurde er in Studien nur selten bestimmt. Gleichmaßen wurde der dMMR/MSI-H-Status in der Versorgung bis jetzt nicht routinemäßig erhoben (²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018; ²⁶Concin, et al., 2021). Aus diesem Grund umfassen die von GSK für die Vergleiche genutzten Daten auch keine Informationen zum dMMR/MSI-H-Status. Relevante Übersichtsarbeiten und Studien zeigen ein sehr heterogenes Bild bezüglich des prognostischen Werts von dMMR/MSI-H (²⁷Diaz-Padilla, et al., 2013; ²⁸Fiecon, 2020; ²⁹Mathews, et al., 2019). Gerade im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich, dass Patientinnen mit dMMR/MSI-H, wenn überhaupt, eine schlechtere Prognose haben als Patientinnen ohne dMMR/MSI-H (²⁹Mathews, et al., 2019). Da hinsichtlich des dMMR/MSI-H-Status im vorliegenden Dossier keine stratifizierte Analyse erfolgen kann, wird daher mit Blick auf den prognostischen Wert des Biomarkers, wenn überhaupt, von einer Unterschätzung des positiven Effekts von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit ausgegangen. Darüber hinaus gilt dMMR/MSI-H als eine mögliche Ursache für das Nicht-Ansprechen auf Platin-basierte Therapien (³⁰Kelland, 2007). Die Ergebnisse aus der PORTEC-3 Studie liefern einen Hinweis darauf, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H weniger von einer Platin-basierten Chemotherapie profitierten als andere Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (³¹León-Castillo, et al., 2020). Da Platin-basierte Therapien zu den am häufigsten angewendeten Therapieformen im Anwendungsgebiet zählen (²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018), ergibt sich daraus ein weiterer Grund für eine mögliche Unterschätzung des positiven Effektes von Dostarlimab.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der ZVT wurde der finalen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch mit Schreiben vom 15.09.2020 entnommen (²G-BA, 2020). Weitere Informationen wurden der

Fachinformation von Dostarlimab sowie der aktuellen S3-Leitlinie entnommen (¹GSK, 2021;²⁰Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Darüber hinaus hat GSK verschiedene Studien zur Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien lieferten zusätzliche Informationen für die Ausführungen in Abschnitt 3.1.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 03.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-057, Dostarlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenen dMMR / MSI-H Endometriumkarzinom. 2020 15.09.2020. Report No.
3. GSK, GlaxoSmithKline. NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL (215333) Comparative clinical effectiveness of dostarlimab in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer, based on the GARNET March 2020 data-cut using external control data (doxorubicin). 2020 15.04.2021. Report No.
4. GSK, GlaxoSmithKline. NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL (217216) Comparison of outcomes between dostarlimab and current available treatments in UK patients with recurrent/advanced endometrial cancer using a real world synthetic control arm. 2021 14.04.2021. Report No.
5. GSK, GlaxoSmithKline. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON (MAIC) PROTOCOL Dostarlimab for advanced/ recurrent dMMR/ MSI-H endometrial cancer - Matching-Adjusted Indirect Comparison Protocol for dostarlimab versus chemotherapy for the treatment of patients with advanced and recurrent dMMR/ MSI-H endometrial cancer that have progressed following treatment with a platinum-based regimen, and who are anti-PD-(L)1 naïve. 2021 04.01.2021. Report No.
6. Aeterna Zentaris. Randomized Controlled Study Comparing AEZS-108 with Doxorubicin as Second Line Therapy for Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer - Clinical Study Report. 2017 06.11.2017. Report No.

7. Miller DS; Scambia G; Bondarenko I; Westermann AM; Oaknin A; Oza AM, et al. ZoptEC: Phase III randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155). American Society of Clinical Oncology; 2018.
8. Tesaro, Tesaro Inc. A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors (GARNET). 2020 07.01.2020. Report No.
9. ICON. A Real-World Study on Patient Characteristics and Treatment Patterns of Recurrent or Advanced Endometrial Cancer Patients in Europe (Draft). 2021 29.04.2021. Report No.
10. ICON. A Real-World Study on Patient Characteristics and Treatment Patterns of Recurrent or Advanced Endometrial Cancer Patients in Europe (Supplement to Report). 2021 29.04.2021. Report No.
11. Mevius A; Link T; Welte R; Wacker M; Wilke T; Karl F. Postplatinum Treatment Landscape in Patients with Recurrent Endometrial Cancer: Analysis of German Claims Data. 2021 17.05.2021. Report No.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Standing Cohort Study of Advanced/Recurrent Endometrial Cancer Patients in England. 2020 08.04.2020. Report No.
13. McMeekin S; Dizon D; Barter J; Scambia G; Manzyuk L; Lisyanskaya A, et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2015; 138(1): 18-23.
14. Makker V; Hensley ML; Zhou Q; Iasonos A; Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013; 23(5).
15. Rubinstein M; Halpenny D; Makker V; Grisham RN; Aghajanian C; Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: a retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecologic oncology reports*. 2019; 28: 120-3.
16. Julius JM; Tanyi JL; Noguera-Gonzalez GM; Watkins JL; Coleman RL; Wolf JK, et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin dose on the adverse drug event profile and

outcomes in treatment of recurrent endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013; 23(2).

17. Mazgani M; Le N; Hoskins PJ. Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer—the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecologic oncology*. 2008; 111(3): 474-7.

18. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-076 Dostarlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR / MSI-H Endometriumkarzinom. 2020 15.09.2020. Report No.

19. Tolley, Tolley Health Economics. A targeted literature review (TLR) to assess cost-effectiveness, resource use/ costs and HRQoL evidence associated with advanced/ recurrent endometrial cancer: An update to the systematic literature review. 2020 18.12.2020. Report No.

20. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0 2018 26.10.2020. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.

21. Kokka F; Brockbank E; Oram D; Gallagher C; Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (12).

22. Thigpen JT; Brady MF; Alvarez RD; Adelson MD; Homesley HD; Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(6): 1736-.

23. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-395 Dostarlimab zur Behandlung des Endometriumkarzinoms. 2021 03.05.2021. Report No.

24. Van Weelden WJ; Massuger LF; Pijnenborg J; Romano A. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. *Frontiers in oncology*. 2019; 9: 359.

25. Chung YS; Woo HY; Lee J-Y; Park E; Nam EJ; Kim S, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 224(4): 370. e1-. e13.

26. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021; 31(1).

27. Diaz-Padilla I; Romero N; Amir E; Matias-Guiu X; Vilar E; Muggia F, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013; 88(1): 154-67.

28. Fiecon. Systematischer Literature Review, Clinical study evidence for the prognostic or predictive value of mismatch repair and microsatellite biomarkers in the treatment of recurrent or advanced endometrial cancer. 2020 28.02.2020. Report No.

29. Mathews C; Im E; Alfaya L; Travers K; Gibson C, editors. Review of evidence for predictive value of microsatellite instability/mismatch repair status in response to non-anti-PD-(L) 1 therapies in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER*; 2019: BMC CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND.

30. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7(8): 573-84.

31. León-Castillo A; de Boer SM; Powell ME; Mileskin LR; Mackay HJ; Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(29): 3388-97.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

Beim Endometriumkarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10 C54.1]) handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium). Im Jahr 2020 wurde in Deutschland bei 12.356 Frauen ein Endometriumkarzinom diagnostiziert (¹Globocan, 2021). Damit ist das Endometriumkarzinom die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane (²RKI, et al., 2020).

Ätiologie und Risikofaktoren

Hinsichtlich ihrer Entstehung werden zwei Typen von Endometriumkarzinomen unterschieden (³Bokhman, 1983). Etwa 90% der Endometriumkarzinome werden dabei dem Typ I zugeschrieben. Als Ursache für Endometriumkarzinome dieses Typs gilt ein relativer Überschuss endogenen bzw. exogenen Östrogens, dem nicht ausreichend Gestagen als Antagonist gegenübersteht (⁴Emons, 2015). Diese Dysbalance führt zunächst zu einer Endometriumhyperplasie und mit zunehmenden Atypien letztlich zu einem Endometriumkarzinom. Als wichtigste Risikofaktoren für Endometriumkarzinome des Typs I gelten Adipositas und die Östrogen-Einnahme ohne Gestagenschutz (⁵Passarello, et al., 2019; ⁶Colombo, et al., 2016). Darüber hinaus gelten Diabetes mellitus, Tibolon, Syndrom der polyzystischen Ovarien, frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, sowie das Vorliegen eines Lynch Syndroms (LS), einer autosomal dominant vererbten Mutation der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) Mismatch-Reparatur (MMR)-Gene, als relevante Risikofaktoren (⁴Emons, 2015; ⁶Colombo, et al., 2016; ⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Etwa 10% der Endometriumkarzinome werden bezüglich ihrer Entstehung dem Typ II zugeschrieben (⁴Emons, 2015). Diese sind östrogenunabhängig und entstehen aus einem

atropfen Endometrium bzw. innerhalb von (glandulär-zystischen) Endometriumpolypen (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Das Risiko an einem Typ II Endometriumkarzinom zu erkranken steigt vor allem mit zunehmendem Alter (4Emons, 2015).

Darüber hinaus gibt es Evidenz dafür, dass Typ I- und Typ II-Karzinome dieselben Risikofaktoren haben (4Emons, 2015;8Setiawan, et al., 2013). Setiawan et al. (2013) untersuchten Daten von 14.069 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und 35.312 Kontrollen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Nulliparität, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, frühe Menarche, Rauchen und Diabetes gleichermaßen mit Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinomen assoziiert waren (8Setiawan, et al., 2013). Die Assoziation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Vorliegen eines Endometriumkarzinoms des Typs I war etwas stärker als die Assoziation zwischen dem BMI und dem Vorliegen eines Endometriumkarzinoms des Typs II. Es zeigt sich aber dennoch, dass der BMI ein relevanter Risikofaktor für beide Typen des Endometriumkarzinoms ist (8Setiawan, et al., 2013).

Diagnose des Endometriumkarzinoms

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt unabhängig von Risikofaktoren keine Screening-beziehungswise Früherkennungsuntersuchung durchzuführen.

Das häufigste für die Diagnostik relevante Symptom des Endometriumkarzinoms ist die uterine Blutung. Allerdings liegt nur bei etwa 0,3% der prämenopausalen Frauen mit uteriner Blutung letztlich auch ein Endometriumkarzinom vor (9Pennant, et al., 2017). Bei Blutungen in der Postmenopause liegt das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei 16% (10ACOG, 2018). Aus diesem Grund unterscheiden die deutschen S3-Leitlinien bei Vorliegen von Symptomen einen Diagnose-Algorithmus für prämenopausale und peri- beziehungsweise postmenopausale Frauen (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Bei prämenopausalen Frauen mit einer nicht hämodynamisch relevanten abnormen uterinen Blutung wird zunächst empfohlen, eine klinische Untersuchung durchzuführen. Bei einer homogenen Endometriumdicke <20 mm wird dabei ein konservativer Therapieversuch empfohlen. Ein konservativer Therapieversuch umfasst in der Regel eine die Fertilität erhaltende Therapie mit Gestagenen oder oralen Kontrazeptiva und Gewichtsreduktion. Bei Patientinnen, bei denen die konservative Therapie nicht erfolgreich ist und die eine inhomogene Endometriumdicke von >20 mm aufweisen, wird eine Hysteroskopie in Kombination mit einer fraktionierten Abrasio empfohlen. Für eine sichere Diagnose gilt die Hysteroskopie in Kombination mit einer fraktionierten Abrasio als Goldstandard (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Bei peri- und postmenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung empfiehlt die S3-Leitlinie ebenfalls zunächst eine klinische Untersuchung durchzuführen. Bei einer Endometriumdicke ≤ 3 mm wird hierbei eine klinische Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten empfohlen (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Das abwartende Vorgehen begründet sich darin, dass eine endometriale Pathologie bei einer Endometriumdicke ≤ 3 mm mit einer Sicherheit von 98% ausgeschlossen werden kann (11Timmermans, et al., 2010). Ergibt die

klinische Untersuchung eine homogenen Endometriumdicke zwischen 3 mm und 5 mm, ist das empfohlene Vorgehen davon abhängig, ob herdförmige Veränderungen, sogenannte fokale Veränderungen, vorliegen oder nicht. Liegen keine fokalen Veränderungen vor, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine weiterführende Diagnostik mit Tao Brush oder Pipelle. Ergibt die zusätzliche Diagnostik eine gutartige Veränderung des Endometriums, wird eine Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten empfohlen. Ergibt die zusätzliche Diagnostik mittels Tao Brush oder Pipelle einen malignen oder nicht auswertbaren Befund, ist eine Diagnostik mittels Hysteroskopie angezeigt. Bei peri- und postmenopausalen Frauen mit einer abnormen uterinen Blutung und einer inhomogenen Endometriumdicke >3 mm (oder >5 mm nach einer Hormontherapie) empfehlen die S3-Leitlinien direkt eine Diagnostik mittels Hysteroskopie (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Wenn eine histologisch gesicherte Diagnose für ein Endometriumkarzinom vorliegt, empfehlen die deutschen S3-Leitlinien bildgebende Verfahren zur Abklärung von Metastasen. Zur Abklärung einer Myometrium- oder Zervixinfiltration wird eine transvaginale Sonographie empfohlen. Ein begründeter Verdacht auf Fernmetastasierung sollte mittels Magnetresonanztomographie evaluiert werden (7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Typisierung und Klassifikation

Die im Abschnitt zur Ätiologie beschriebenen Subtypen von Endometriumkarzinomen unterscheiden sich auch bezüglich ihrer Epidemiologie, Histopathologie und Prognose. Etwa 90% der Endometriumkarzinome werden als Typ-I-Karzinome typisiert. Typ-I-Karzinome sind endometrioid, hormonrezeptor-positive Karzinome und haben eine gute Prognose. Typ-II-Karzinome sind nicht-endometrioid, hormonrezeptor-negative Karzinome und haben eine vergleichsweise schlechte Prognose (5Passarello, et al., 2019; 12Morice, et al., 2016). Auf weitere mit den beiden Typen assoziierte Eigenschaften und deren Relevanz wird im Folgenden eingegangen. Eine Übersicht zu den zwei Subtypen wird in Tabelle 3-2 gegeben.

Tabelle 3-2: Eigenschaften der beiden Endometriumkarzinom-Typen

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Östrogen-Bezug	Ja	Nein
Histologischer Subtyp	Endometrioid, muzinös	Serös, klarzellig
Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren	Meist positiv	Meist negativ
Alter	55-65 Jahre	65-75 Jahre
Prognose	Meist günstig	Meist ungünstig
Stadium	Meist FIGO Stadium I	Meist FIGO Stadium II-IV
Grade	Low	High
Molekulare Typen (TCGA)	POLE ultramutated, microsatellite instability microsatellite stable	Serous-like
Quelle: (5Passarello, et al., 2019; 7Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018)		

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; TCGA: The Cancer Genome Atlas

Die Klassifikation beziehungsweise Einteilung in Stadien sollte beim Endometriumkarzinom anhand der TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Kategorien und FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien (siehe Tabelle 3-3) erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;¹³Wittekind, 2020). Das FIGO-Stadium und die TNM-Kategorie sind wichtige prognostische Faktoren und assoziiert mit einem kürzeren Gesamtüberleben und einem kürzeren progressionsfreien Überleben (¹⁴Steiner, et al., 2012;¹⁵Tejerizo-García, et al., 2013). Typ-I-Karzinome werden meist im FIGO-Stadium I diagnostiziert, während Typ-II-Karzinome meist in späteren Stadien diagnostiziert werden (⁶Passarello, et al., 2019).

Tabelle 3-3: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM-Klassifikation	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ^a	Begrenzt auf das Corpus uteri
T1a	IA ^a	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ^b
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ^c
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

Quelle: (⁴Emons, 2015;¹³Wittekind, 2020)

^a Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.

^b Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.

^c Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

Das Grading nach FIGO wird anhand des Anteils solider, nicht-plattenepithelialer Areale definiert und in drei Gradings unterteilt (¹⁶Soslow, et al., 2019). Grade-I-Karzinome enthalten weniger als 5%, Grade-II-Karzinome zwischen 6% und 50%, und Grade-III-Karzinome mehr als 50% solide, nicht-plattenepitheliale Areale (⁵Passarello, et al., 2019). Die aktuelle ESGO (European Society of Gynaecological Oncology)/ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology)/ESP (European Society of Pathology)-Leitlinie empfiehlt die binäre Darstellung des Gradings. In dieser gelten Grade I und Grade II als “low-grade” und Grade III als “high-grade” (¹⁷Concin, et al., 2021). Während Typ-II-Karzinome aufgrund ihrer schlechten Prognose generell als high-grade gelten, werden Typ-I-Karzinome entsprechend ihres Anteils solider, nicht-plattenepithelialer Areale graduiert (⁴Emons, 2015;⁵Passarello, et al., 2019;¹⁷Concin, et al., 2021). Je höher das Grading eines Tumors, desto schlechter ist dieser differenziert. Daraus ergibt sich für high-grade Tumore ein höheres Risiko für Metastasierung und eine insgesamt schlechtere Prognose (¹⁷Concin, et al., 2021;¹⁸Scholten, et al., 2004).

Neben der klassischen Einteilung nach histopathologischen Subtypen zeigen aktuelle Publikationen eine weitere wichtige Charakterisierung des Endometriumkarzinoms: Der molekulare Subtyp entsprechend des TCGA (The Cancer Genome Atlas) (¹⁷Concin, et al., 2021;¹⁹Kandoth, et al., 2013). Der TCGA unterteilt Endometriumkarzinome in vier molekulare Subgruppen: POLE (ultramutated), MSI (hypermuted), copy-number low (endometrioid), copy-number high (serous-like) (¹⁹Kandoth, et al., 2013;²⁰McAlpine, et al., 2018). Einzelheiten zu diesen vier Subtypen und deren Bestimmung sind in Modul 2 beschrieben. In den aktuellen deutschen S3-Leitlinien wird der Bestimmung der molekularen Subtypen *noch* keine praktische Bedeutung zugeschrieben (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie empfiehlt jedoch bereits die Bestimmung des molekularen Subtyps für alle Endometriumkarzinome und weist darauf hin, dass die Subgruppen prognostischen Wert haben (¹⁷Concin, et al., 2021). Beispielsweise haben POLE ultramutierte Tumore eine bessere Prognose während serous-like Tumore eine schlechtere Prognose haben (²⁰McAlpine, et al., 2018). Gleichzeitig gewinnen die molekularen Subgruppen zunehmend an Einfluss auf die Therapieentscheidung (¹⁷Concin, et al., 2021).

Die Relevanz der molekularen Subgruppen für die Therapieentscheidung zeigt sich auch anhand des vorliegenden Dossiers und dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Dostarlimab. Dostarlimab 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. (²¹GSK, 2021). Dem dMMR/MSI-Status wird ein prognostischer Wert bezüglich der Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Dostarlimab, zugeschrieben (¹⁷Concin, et al., 2021;²²Green, et al., 2020). Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Testung von dMMR/MSI-H nur bei einem Verdacht auf Lynch-Syndrom und bei Patientinnen mit einem diagnostizierten Endometriumkarzinom vor dem 60. Lebensjahr. Es wird darin aber auch darauf verwiesen, dass der Nachweis von dMMR/MSI-H für die Behandlung von fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen mit Checkpoint-Inhibitoren in Zukunft relevant sein wird (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Die Prävalenz von dMMR/MSI-H bei Endometriumkarzinomen liegt zwischen 20% und 48% (²³Bonneville, et al., 2017;²⁴Levine, 2013;²⁵Bouchez, et al., 2019;²⁶Makker, et al., 2017;²⁷Lorenzi, et al., 2020;²⁸Fountzilias, et al., 2019;²⁹Nelson, et al., 2013). Während dMMR/MSI-H für die Therapieentscheidung relevant ist (¹⁷Concin, et al., 2021;²²Green, et al., 2020), ist der prognostische Wert bezüglich des Überlebens und Progressionsrisikos jedoch noch unklar. Diese Einschätzung beruht auf verschiedenen Übersichtsarbeiten zum prognostischen Wert von dMMR/MSI-H (³⁰Mathews, et al., 2019;³¹Diaz-Padilla, et al., 2013;³²Fiecon, 2020).

Diaz-Padilla et al. (2013) untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang zwischen dMMR-Status und klinischen Endpunkten im Endometriumkarzinom mittels einer systematischen Literaturrecherche, in der 23 Studien identifiziert wurden. Basierend auf der Gesamtheit der gesichteten Evidenz schlussfolgerten Diaz-Padilla et al. (2013), dass es keinen klaren Effekt von dMMR/MSI-H auf das Gesamtüberleben oder andere klinische Endpunkte von Patientinnen mit Endometriumkarzinom gibt. Darüber hinaus identifizierten Diaz-Padilla et al. (2013) 6 Studien, die Effektschätzer (Hazard Ratios, HR) für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Endometriumkarzinom abhängig vom MSI- oder MMR-Status darstellen. Es zeigte sich, dass 4 dieser 6 Studien einen signifikant negativen Effekt von dMMR/MSI-H auf das Gesamtüberleben berichten. Die Meta-Analyse der 6 Studien weist daher auch in Richtung eines positiven Effektes des *Nichtvorliegens* von dMMR/MSI-H auf das Gesamtüberleben (HR=2,02; 95% -KI: [0,85; 4,83]; p=0,11) (³¹Diaz-Padilla, et al., 2013). GlaxoSmithKline hat FIECON mit einer zusätzlichen systematischen Literaturrecherche bezüglich des Effektes von dMMR/MSI-H auf relevante Endpunkte bei Frauen mit Endometriumkarzinom beauftragt. Im Rahmen der Recherche wurden 21 Studien identifiziert, die das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Endometriumkarzinom stratifiziert nach MMR- (n=14) beziehungsweise MSI-Status (n=7) berichten (³²Fiecon, 2020). Insgesamt zeigen die identifizierten Studien ein sehr heterogenes Bild, weshalb sich auch hier für den prognostischen Wert des MMR/MSI-Status keine eindeutige Aussage treffen lässt. In einer systematischen Literaturrecherche zu dem Zusammenhang zwischen dMMR/MSI-H und patientenrelevanten Endpunkten bei Frauen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, kommen die Autoren zu einer ähnlichen Schlussfolgerung. Ähnlich berichten Matthews et al. (2019) in einer Übersichtsarbeit zum Zusammenhang zwischen dMMR/MSI-H und patientenrelevanten Endpunkten bei Frauen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, dass sie keine Evidenz für den prognostischen oder prädiktiven Wert von dMMR/MSI-H finden konnten (³⁰Mathews, et al., 2019). Allerdings zeigt sich in den von Mathews et al. (2019) identifizierten Studien, dass 2 von 6 Studien einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen dMMR/MSI-H und

rezidivfreiem Überleben berichteten. Bei den anderen 4 Studien zeigte sich kein Zusammenhang (³⁰Mathews, et al., 2019).

Zusammenfassend kann auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz für den dMMR/MSI-H-Status kein prognostischer Wert bezüglich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit Endometriumkarzinom festgestellt werden.

Prognose

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, haben die beiden histopathologischen Subtypen einen prognostischen Wert für den Krankheitsverlauf. Während für Frauen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom ein 5-Jahres-Überleben von etwa 85% prognostiziert wird, liegt die Prognose für das 5-Jahres-Überleben von Frauen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom bei etwa 55% (¹²Morice, et al., 2016). Auch für die Rezidivrate von Endometriumkarzinomen gilt der histologische Typ als ein wichtiger prognostischer Faktor. Bei Endometriumkarzinomen des Typs I liegt das Risiko für ein Rezidiv bei etwa 20% (¹²Morice, et al., 2016). Das Risiko eines Rezidivs für Patientinnen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom liegt bei etwa 50% (¹²Morice, et al., 2016).

Neben der Histologie ist das Diagnosestadium der wichtigste prognostische Faktor beim Endometriumkarzinom (⁵Passarello, et al., 2019). Die Mehrheit aller Endometriumkarzinome wird im Stadium I (etwa 80%) oder Stadium II (etwa 5%) diagnostiziert (³³Huijgens, et al., 2013). Die frühe Diagnose ist mit einer entsprechend guten Prognose verbunden. Die Rezidivrate liegt im Stadium I/II zwischen 6% und 11% (³³Huijgens, et al., 2013; ³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006; ³⁵Odagiri, et al., 2011), und das 5-Jahresüberleben zwischen 74% und 91% (¹²Morice, et al., 2016; ³⁶Ramirez, et al., 2020; ³⁷Creasman, et al., 2006). Etwa 15% der Endometriumkarzinome werden im Stadium III (etwa 12%) oder Stadium IV (etwa 3%) diagnostiziert (³³Huijgens, et al., 2013). Die Rezidivrate liegt im Stadium III/IV zwischen 38% und 67% (³³Huijgens, et al., 2013). Das 5-Jahresüberleben im Stadium III liegt zwischen 57% und 66% und im Stadium IV zwischen 20% und 26% (¹²Morice, et al., 2016; ³⁶Ramirez, et al., 2020; ³⁷Creasman, et al., 2006).

Auch nach einem Rezidiv bleibt das Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose der zentrale prognostische Faktor (³⁸Del Carmen, et al., 2011). Allerdings sind etwa 60% der Rezidive nicht lokal und haben daher eine entsprechend schlechte Prognose (¹⁴Steiner, et al., 2012; ³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006). Aktuell liegen kaum Informationen zum Überleben von Patientinnen im Anwendungsgebiet im deutschen Versorgungskontext vor. Die von GSK durchgeführte Kassendatenanalyse untersuchte die Abrechnungsdaten von 6.832 Patientinnen mit Endometriumkarzinom von 2013 bis 2019. Das mediane Gesamtüberleben bei den 201 dabei erfassten Patientinnen, die nach einem Krankheitsprogress unter Platin-basierter Therapie eine Folgetherapie erhielten, lag unter einem Jahr (Median 335 Tage (95% KI (276 – 394))) (³⁹Mevius, et al., 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ungefähr 80% der Endometriumkarzinome werden im Stadium I entdeckt (⁶Colombo, et al., 2016). In diesen Fällen empfiehlt die deutsche Leitlinie eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Die totale Hysterektomie erreicht bei Frauen mit einem frühen Endometriumkarzinom im Stadium I ein 5-Jahres-Überleben von 99% und bei Endometriumkarzinomen im Stadium II ein 5-Jahres-Überleben von 96% (⁴⁰Chan, et al., 2007).

Grundsätzlich weißt das Endometriumkarzinom im frühen Stadium somit eine gute Prognose auf, da es durch einen operativen Eingriff sowie eine unterstützende Strahlentherapie gut therapiert werden kann (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Therapie des fortgeschrittenen / rezidierten Endometriumkarzinoms

Beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom hingegen ergibt sich ein anderes Bild. Hier weisen die Leitlinien darauf hin, dass eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden kann (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (Stadium III/IV) kann auch eine postoperative externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Als Behandlungsstandard für ein fortgeschrittenes Endometriumkarzinom zählt eine adjuvante Chemotherapie, welche mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden sollte (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Trotz leitliniengerechter Therapie erleiden viele Patientinnen sowohl mit fortgeschrittenem als auch mit frühem Endometriumkarzinom ein Rezidiv. Während die Rezidivrate für Patientinnen mit einem frühen Endometriumkarzinom zwischen 6,4% und 13,0% liegt (³³Huijgens, et al., 2013;³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006;³⁵Odagiri, et al., 2011), bewegt sie sich bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinomen zwischen 37,5% und 66,7% und ist damit deutlich höher (³³Huijgens, et al., 2013;³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006;³⁵Odagiri, et al., 2011). Über alle Stadien hinweg liegt die Rezidivrate beim Endometriumkarzinom zwischen 23,0% und 28,4% (³³Huijgens, et al., 2013;³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006;³⁵Odagiri, et al., 2011). Die Prognose für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom in Deutschland ist schlecht. Das beobachtete mediane Gesamtüberleben liegt unter einem Jahr (³⁹Mevius, et al., 2021).

Bei der Therapie des fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms kann wie schon erwähnt in Ausnahmefällen (isoliertes Scheidenstumpfrezidiv) eine Strahlentherapie zum Einsatz kommen. Generell kann auch eine operative Therapie des Rezidivs durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Darüber hinaus können endokrine Therapien und systemische Chemotherapien zur Behandlung des Rezidivs eingesetzt werden. Dennoch ist die Evidenz für diese Therapieoptionen, speziell für die Behandlungssituation nach einem Platin-basierten Regime, sehr limitiert. Es ist außerdem bisher nicht durch kontrollierte Studien gezeigt worden, welcher Therapieansatz (Hormontherapie, systemische Chemotherapie oder Best supportive Care) der Überlegene ist (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Die zielgerichteten Therapien haben bei diesem Anwendungsgebiet bisher keinen Stellenwert, da es keine Zulassungen zielgerichteter Therapien in diesem Bereich gibt.

Aus dieser Situation ergibt sich auch die Schlussfolgerung des G-BA, dass in der Behandlungssituation nach einem Platin-basierten Regime die Evidenz sehr limitiert ist. Auch der vom G-BA hinzugezogene klinische Experte gibt an, dass die Behandlungssituation insgesamt heterogen und individuell geprägt ist (⁴¹G-BA, 2020). Die von GSK dargestellte Analyse deutscher Kassendaten unterstreicht diese Einschätzung. Bei 201 Patientinnen mit einer Folgetherapie nach Platin-basierter Chemotherapie wurden 74 unterschiedliche Therapieregime beobachtet. Davon wurden 59 (80%) bei ≤ 3 Patientinnen angewendet (³⁹Mevius, et al., 2021). Dies unterstreicht nochmals das Fehlen eines evidenzbasierten Standards in der Therapie des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie. Im Folgenden soll kurz auf die einzelnen gängigsten Therapieoptionen, entsprechend der vom G-BA festgelegten ZVT, eingegangen werden.

Systemische Chemotherapie

Die S3-Leitlinien empfehlen eine systemische Chemotherapie bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Jedoch ist die Überlegenheit eines Chemotherapieregimes nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen gelten gemäß der aktuellen Leitlinie Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Chemotherapie Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, die in den Leitlinien aufgrund ihrer im Verhältnis besseren Verträglichkeit empfohlen wird, hat allerdings keine Zulassung für die Behandlung des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018). Die Empfehlung von Carboplatin und Paclitaxel beruht auf der GOG 209 Studie. Dies ist eine Phase III Studie, die Paclitaxel plus Adriamycin und Cisplatin mit Carboplatin und Paclitaxel verglichen hat. Bei vergleichbarer Effektivität zeigte sich hier eine bessere Verträglichkeit mit Carboplatin und Paclitaxel. Allerdings waren auch die Patientinnen in der GOG 209 Platin-naive (⁴²Miller, et al., 2020). Aus diesem Grund basiert die Empfehlung für Carboplatin mit Paclitaxel auch nur auf einem "Level of Evidence" Grad 3 (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018).

Generell haben Doxorubicin und Cisplatin eine Zulassung zur Therapie von rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen. Diese Kombination wird insbesondere in den niederländischen Leitlinien empfohlen (⁴³FMS, 2011).

Insgesamt sind die Ansprechraten für systemische Chemotherapien bei Patientinnen im Anwendungsgebiet sehr niedrig und liegen zwischen 4% und 27% (⁴⁴Brooks, et al., 2019;⁴⁵Moxley, et al., 2010), was sich auch im niedrigen medianen Gesamtüberleben (OS) von unter 12 Monaten widerspiegelt (²⁶Makker, et al., 2017;⁴⁶McMeekin, et al., 2007). Der aktuellste Cochrane-Review identifizierte 14 RCTs zur Effektivität und Sicherheit von systemischen Chemotherapien als Therapie beim rezidivierten oder primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (⁴⁷Vale, et al., 2012). In 8 der 14 Studien und insgesamt 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Dublekturen und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. Die Meta-Analyse dieser acht Studien ergab einen signifikanten Überlebensvorteil (HR: 0,86; 95% -KI: [0,77; 0,96]; p=0,005) für Patientinnen, die mit einer intensiveren Chemotherapie behandelt wurden. Allerdings betrug die zusätzliche mittlere Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate und war mit einer signifikant höheren Toxizität verbunden (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;⁴⁷Vale, et al., 2012). In den vier anderen identifizierten RCTs wurden verschiedene Chemotherapiedublekturen bzw. Einzelsubstanzschemata miteinander verglichen. Aktive Substanzen in diesen Studien waren: Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Vorteile für eine der Therapien. Es gibt darüber hinaus bisher keine Studien, die eine systemische Chemotherapie gegenüber BSC allein im Anwendungsgebiet untersuchen (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;⁴⁷Vale, et al., 2012).

Mit den Studien GOG 258, GOG 249 und PORTEC 3 gibt es aktuellere Studien, die die Wirksamkeit von Carboplatin mit Paclitaxel bei Patientinnen mit (fortgeschrittenem) Endometriumkarzinom zeigen. Allerdings beinhalten die Studien keinen Vergleich mit anderen Chemotherapien und die Patientinnen in den Studien sind Platin-naive (⁴⁸Matei, et al., 2019;⁴⁹Randall, et al., 2019;⁵⁰de Boer, et al., 2019). Daher lässt sich auch hier kein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber einer anderen systemischen Chemotherapie, endokrinen Therapie, oder BSC im Anwendungsgebiet ableiten. Miller et al. (2020) berichteten auf Grundlage der Daten aus der GOG 209 Studie, dass Carboplatin mit Paclitaxel, bei ähnlicher Wirksamkeit, weniger schwere Nebenwirkungen verursachte als die Kombination aus Paclitaxel, Doxorubicin und Cisplatin (⁴²Miller, et al., 2020). Gleichermaßen hatte sich in der Studie GOG 177 gezeigt, dass bei ähnlicher Wirksamkeit die Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin weniger Nebenwirkungen als die Kombination aus Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel verursachte (⁵¹Homesley, et al., 2009). Aber auch die Studien von Homesley et al. (2015) und Miller et al. (2020) untersuchen Daten von Platin-naiven Patientinnen und haben daher nur bedingte Aussagekraft für das vorliegende Anwendungsgebiet (⁴²Miller, et al., 2020;⁵¹Homesley, et al., 2009). Hinzu kommt, dass eine Auswertung der PORTEC-3 Studiendaten einen Hinweis darauf liefert, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H weniger von einer Platin-basierten Therapie profitieren könnten als andere Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Dieser Hinweis beruht auf einer Analyse auf Basis

der molekularen Subgruppen in der PORTEC-3 Studie (⁵²León-Castillo, et al., 2020). In der PORTEC-3 Studie wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einer Strahlentherapie allein, oder mit einer Strahlentherapie in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt (⁵⁰de Boer, et al., 2019). In der Studie von León-Castillo et al. (2020) wurde dann basierend auf den Daten der PORTEC-3 Studie untersucht welchen Effekt die molekularen Subtypen auf die Überlebenszeit in den beiden Studienarmen und auch über die gesamte Studienpopulation hinweg haben. In der PORTEC-3 Studie hatte die Hinzunahme der Platin-basierten Chemotherapie keinen Effekt auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H. Insgesamt zeigte sich für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H eine kürzere Gesamtüberlebenszeit als für Patientinnen in der molekularen Subgruppe POLE (ultramutated) oder Patientinnen ohne spezifischen molekularen Subtyp. Einzig Patientinnen des molekularen Subtyps P53-abnormal hatten ein schlechteres Gesamtüberleben (⁵²León-Castillo, et al., 2020).

Insgesamt ist also festzuhalten, dass es keine im Anwendungsgebiet zugelassene systemische Chemotherapie gibt, für die ein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber einer anderen systemischen Chemotherapie, endokrinen Therapie, oder BSC gezeigt wurde (⁴¹G-BA, 2020). Aus dieser Situation ergibt sich, dass die Behandlungssituation insgesamt heterogen und individuell geprägt ist (⁴¹G-BA, 2020). Hinzu kommt, dass es erste Hinweise darauf gibt, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H weniger von einer Platin-basierten Therapie profitieren als andere Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Best Supportive Care

Ein BSC als Therapieoption im Anwendungsgebiet, meint eine Therapie, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (⁵³G-BA, 2020). Aufgrund der Individualität von BSC ist diese Behandlungsform nur schwer von den anderen Therapieoptionen, die vom G-BA im Rahmen der ZVT als relevant erachtet werden, abzugrenzen. Daraus ergibt sich, dass die Relevanz eines BSC auch nur schwer quantifizierbar ist. Die Individualität der Versorgungssituation zeigt sich 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. Das Fehlen eines SOC zeigt deutlich den Bedarf für eine evidenzbasierte und wirksame Therapie im Anwendungsgebiet (Quelle: ³⁹Mevius, et al., 2021).

Endokrine Therapie

Neben den systemischen Chemotherapien und BSC wird auch die endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat vom G-BA im Anwendungsgebiet als relevant erachtet. Allerdings wird in der deutschen S3-Leitlinie für die endokrine Therapie zur Behandlung eines Rezidivs lediglich der Empfehlungsgrad 0 bei einem Level of Evidence von 3 ausgesprochen, während für die Chemotherapie der Empfehlungsgrad 0 bei einem Level of Evidence von 1 ausgewiesen wird. Das niedrigere Evidenzniveau für die endokrinen Therapien

begründet sich darin, dass es bisher keine Studien gibt, die die Wirksamkeit einer Hormontherapie gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder BSC untersuchen (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;⁵⁴Kokka, et al., 2010). Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit einer Hormontherapie stark abhängig vom Rezeptorstatus ist. Die Ansprechrate liegt zwischen 7% und 8% bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor, und zwischen 26% und 37% bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;⁵⁵Thigpen, et al., 1999). Dies spiegelt sich auch darin wider, dass Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat lediglich für Rezeptor positive Patientinnen im Anwendungsgebiet eine Zulassung haben. Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat werden zudem vor allem für die palliative Therapie im Anwendungsgebiet empfohlen. Aus diesem Grund werden endokrine Monotherapien im Anwendungsgebiet auch vor allem als palliative Therapie bei reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2018;⁵⁶G-BA, 2021;⁵⁷Van Weelden, et al., 2019).

Speziell für die im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter spezifizierte Subgruppe der Patientinnen mit dMMR/MSI-H gibt es erste Hinweise darauf, dass die Patientinnen schlechter auf endokrine Therapien ansprechen. Chung et al. (2021) schlussfolgern, dass der dMMR/MSI-H-Status zukünftig zur Indikationsabklärung für endokrine Therapien genutzt werden könnte (⁵⁸Chung, et al., 2021). Darüber hinaus gilt dMMR/MSI-H als eine mögliche Ursache für das Nicht-Ansprechen auf Platin-basierte Therapien (⁵⁹Kelland, 2007). Neben den Hinweisen auf eine verminderte Wirksamkeit von endokrinen sowie Platin-basierten Therapien (⁵⁸Chung, et al., 2021;⁵⁹Kelland, 2007), wurde für den dMMR/MSI-H auch eine prädiktive Relevanz zur Vorhersage des Ansprechens auf Immuntherapien, aktuell auch für das Ansprechen auf Checkpoint-Immuntherapien, nachgewiesen (²²Green, et al., 2020;⁶⁰Pakish, et al., 2017;⁶¹Howitt, et al., 2015).

Zusammenfassung

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 und in einer sehr schlechten Prognose für die Patientinnen. Gleichzeitig fordern Fachgesellschaften die routinemäßige Testung auf dMMR/MSI-H, um individualisierte und evidenzbasierte Therapieentscheidungen mit höherer Wirksamkeit und besserem Nebenwirkungsprofil treffen zu können (¹⁷Concin, et al., 2021).

Mit Dostarlimab steht den Patientinnen des vorliegenden Anwendungsgebiets 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, das derzeit noch maßgebliche Versorgungslücken aufweist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In diesem Dossier wird 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, betrachtet (21GSK, 2021).

Beim Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1) handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Gebärmutterinnenwand. Während Zahlen für bösartige Neubildungen des Corpus uteri (ICD-10 C54) für Deutschland verfügbar sind, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für das distinkte Anwendungsgebiet von Dostarlimab (Endometriumkarzinom) bisher kaum erhoben worden. Im Folgenden werden daher Daten aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zusammengeführt. Wenn nötig werden Zahlenspannen herangezogen, um unterschiedliche Aussagen verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten quantitativ darzustellen. Die Ableitung der Schätzer für die Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation erfolgt schrittweise und analog zu Abbildung 3-1.

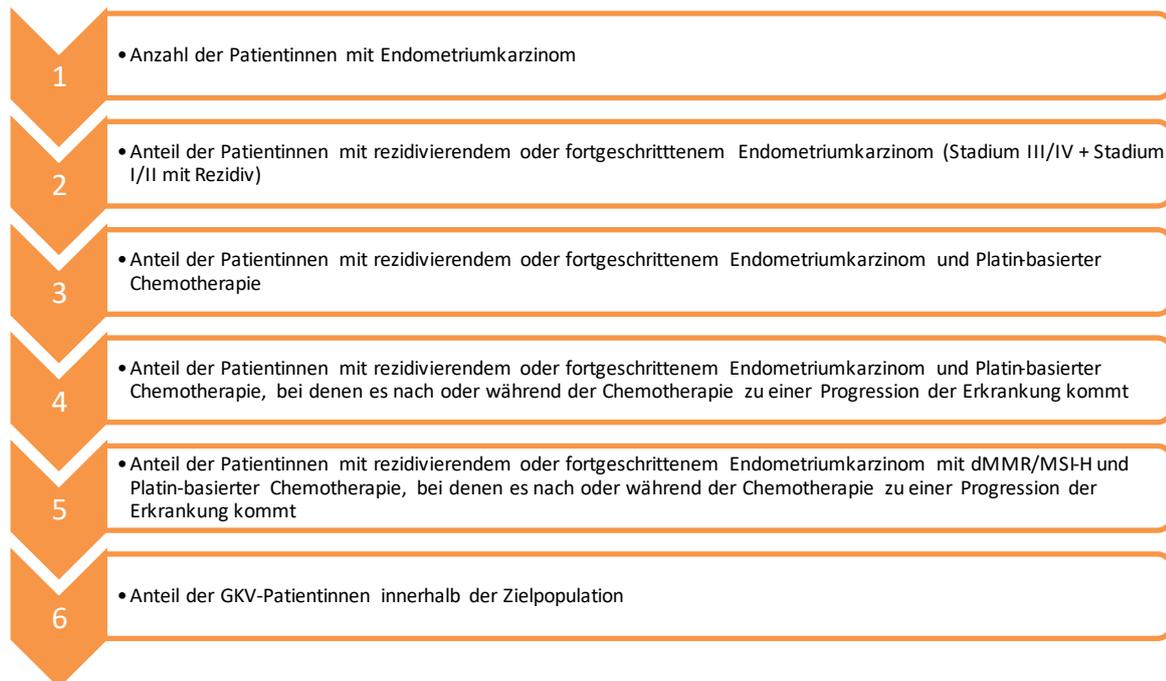


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen der Zielpopulation

Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

1) Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist nach ICD-10 eingeteilt als ICD-10 C54.1 und ist damit Teil der C54-Klassifikation „Bösartige Neubildung des Corpus uteri“. Da für die Unterkategorie C54.1 für Deutschland keine Daten vorliegen und die meisten malignen Erkrankungen der Oberkategorie (ICD-10 C54) oder der Kategorie C55 „Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet“ ohnehin das Endometrium (ICD-10 C54.1) betreffen (²RKI, et al., 2020;⁶²Henley, et al., 2018), erfolgt hier eine Annäherung der epidemiologischen Maßzahlen für ICD-10 C54.1 anhand der verfügbaren Zahlen zu ICD-10 C54 und C55. Das bedeutet, dass im Folgenden die ICD-10-Klassifikationen C54-C55 als stellvertretend für das Endometriumkarzinom betrachtet werden. Es kann hierdurch jedoch zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen.

Die nachfolgend aufgeführten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen des Endometriumkarzinoms werden der WHO Cancer Mortality Database entnommen (¹Globocan, 2021).

Für das Jahr 2020 wird eine Inzidenz des Endometriumkarzinoms (stellvertretend für die Kategorien ICD-10 C54-C55) für Deutschland von 12.356 Neuerkrankungen geschätzt (¹Globocan, 2021). Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von derzeit 83.122.889 und davon 42.105.391 Frauen, entspricht dies einer Rate von etwa 1,49 Neuerkrankungen pro 10.000 Einwohner pro Jahr und 2,93 Neuerkrankungen pro 10.000 Frauen pro Jahr (⁶³DESTATIS, 2020). Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von derzeit 83.122.889 und

davon 42.105.391 Frauen, entspricht dies einer Rate von etwa 1,49 Neuerkrankungen pro 10.000 Einwohner pro Jahr und 2,93 Neuerkrankungen pro 10.000 Frauen pro Jahr (⁶³DESTATIS, 2020).

2) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (fortgeschrittene Stadien III/IV und Stadien I/II mit Rezidiv)

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadien III-IV) beträgt bei Erstdiagnose in etwa 14,4% (³³Huijgens, et al., 2013). Bei etwa 85,6% der Patientinnen wird das Endometriumkarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert (FIGO-Stadien I-II) (³³Huijgens, et al., 2013). Rezidive in frühen Stadien treten in 6,4% bis 13,0% der Fälle auf (³³Huijgens, et al., 2013; ³⁴Fung-Kee-Fung, et al., 2006; ³⁵Odagiri, et al., 2011). Ausgehend von einer prognostizierten Jahresinzidenz von insgesamt 12.356 Neuerkrankungen im Jahr 2020, ergeben sich somit 2.457 – 3.155 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

3) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Chemotherapie

Der Anteil der Patientinnen, die im fortgeschrittenen Stadium eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten, beläuft sich laut einer Studie der Society of Gynecologic Oncology (SGO) auf ungefähr 91% (⁶⁴Parker, et al., 2020). Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 2.457 – 3.155 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ergeben sich somit 2.236 – 2.871 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten.

4) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt

Laut der Publikation von Huijgens und Mertens (2013) (³³Huijgens, et al., 2013) treten in fortgeschrittenen Stadien des Endometriumkarzinoms bei 37,5% (FIGO-Stadium III) bzw. 66,7% (FIGO-Stadium IV) Rezidive auf. Die Spannweite von 37,5% bis 66,7% wird hier zur Abschätzung der Patientinnen herangezogen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 2.236 – 2.871 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ergeben sich somit 839 – 1.915 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten.

5) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt

Das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung zu Dostarlimab ist auf Patientinnen beschränkt, die ein Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H haben. Aus diesem Grund werden nur diejenigen Patientinnen weiter berücksichtigt, bei denen eine entsprechende Mutation vorliegt. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass bei etwa 20% bis 40% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom MSI-H (²⁵Bouchez, et al., 2019;²⁶Makker, et al., 2017;²⁷Lorenzi, et al., 2020) bzw. bei 25% bis 48% dMMR vorliegt. (²⁶Makker, et al., 2017;²⁷Lorenzi, et al., 2020;²⁸Fountzilias, et al., 2019;²⁹Nelson, et al., 2013).

MSI-H und dMMR beschreiben keine disjunkten Entitäten von Endometriumkarzinomen sondern sind vielmehr als Ursache (dMMR) und Symptom (MSI-H) zu verstehen. Ein dMMR-Tumor akkumuliert Tausende von Mutationen, die insbesondere zu einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität führen (⁶⁵Luchini, et al., 2019). Bei der Berechnung wird die größtmögliche Spannweite von 20% bis 48% angenommen. Ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 839 – 1.915 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt, ergeben sich somit 168 – 919 Patientinnen, bei denen neben den eben genannten Kriterien zusätzlich dMMR/MSI-H vorliegt.

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Für die Therapie mit Dostarlimab ergibt sich für Deutschland eine geschätzte Jahresinzidenz von 168 – 919 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation (⁶⁶GSK, 2021)

(Teil-)Population [in %]	Geschätzte Jahresinzidenz	Quelle(n)
1) Prognostizierte Jahresinzidenz Endometriumkarzinom in Deutschland 2020	12.356	(¹ Globocan, 2021)
2) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (19,9 – 25,5%)	2.457 – 3.155	(³³ Huijgens, et al., 2013; ³⁴ Fung-Kee-Fung, et al., 2006; ³⁵ Odagiri, et al., 2011)
3) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die mit einer Platin-basierter Chemotherapie behandelt werden (91%)	2.236 – 2.871	(⁶⁶ GSK, 2021)
4) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach	839 – 1.915	(³³ Huijgens, et al., 2013)

oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (37,5 – 66,7%)		
5) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (20 – 48%)	168 - 919	(²⁵ Bouchez, et al., 2019; ²⁶ Makker, et al., 2017; ²⁷ Lorenzi, et al., 2020; ²⁸ Fountzilas, et al., 2019; ²⁹ Nelson, et al., 2013)
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.		

Prävalenz der Erkrankung in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz für bösartige Neubildungen des Corpus uteri (ICD-10 C54) in Deutschland wird von Globocan für das Jahr 2020 auf 50.030 Patientinnen geschätzt (¹Globocan, 2021) Da keine Daten spezifisch für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1) vorliegen, werden die Daten für bösartige Neubildungen des Corpus uteri als Näherung verwendet. Die Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz ist in Tabelle 3-5 dargestellt und folgt der Berechnung der Inzidenz.

Angewandt auf die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 679 – 3.721 Patientinnen mit einem rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, die mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wurden und bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt.

Ableitung der Zielpopulation (Prävalenz)

Tabelle 3-5: Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation (⁶⁶GSK, 2021)

(Teil-)Population [in %]	Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz	Quelle(n)
1) Prognostizierte Prävalenz des Endometriumkarzinoms in Deutschland 2020	50.030	(¹ Globocan, 2021)
2) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (19,9 – 25,5%)	9.946 – 12.772	(³³ Huijgens, et al., 2013; ³⁴ Fung-Kee-Fung, et al., 2006; ³⁵ Odagiri, et al., 2011)
3) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt werden (91%)	9.051 – 11.623	(⁶⁶ GSK, 2021)
4) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach	3.394 – 7.752	(³³ Huijgens, et al., 2013)

oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (37,5 – 66,7%)		
5) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (20 – 48%)	679 – 3.721	(²⁵ Bouchez, et al., 2019; ²⁶ Makker, et al., 2017; ²⁷ Lorenzi, et al., 2020; ²⁸ Fountzilas, et al., 2019; ²⁹ Nelson, et al., 2013);
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität.		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In Deutschland wird für das Endometriumkarzinom im Jahr 2020 eine Inzidenz von 12.356 Neuerkrankungen geschätzt (¹Globocan, 2021) und für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 12.711 Neuerkrankungen (¹Globocan, 2021). Es wird somit innerhalb von 5 Jahren ein Anstieg der Anzahl der pro Jahr neu erkrankenden Patientinnen um 2,9% erwartet (¹Globocan, 2021). In Analogie zur Berechnung der Inzidenz im Anwendungsgebiet ergeben sich somit 173 – 945 Patientinnen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Ermittlung der Jahresinzidenz der Zielpopulation für das Jahr 2025 (⁶⁶GSK, 2021)

(Teil-)Population [in %]	Geschätzte Jahresinzidenz	Quelle(n)
1) Prognostizierte Jahresinzidenz Endometriumkarzinom in Deutschland 2025	12.711	(⁶⁷ Globocan, 2021)
2) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (19,9 – 25,5%)	2.527 – 3.245	(³³ Huijgens, et al., 2013; ³⁴ Fung-Kee-Fung, et al., 2006; ³⁵ Odagiri, et al., 2011)
3) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die mit einer Platin-basierter Chemotherapie behandelt werden (91%)	2.300 – 2.953	(⁶⁶ GSK, 2021)
4) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Chemotherapie, bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (37,5 – 66,7%)	863 – 1.970	(³³ Huijgens, et al., 2013)
5) Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und Platin-basierter Chemotherapie,	173 – 946	(²⁵ Bouchez, et al., 2019; ²⁶ Makker, et al., 2017; ²⁷ Lorenzi, et al.,

bei denen es nach oder während der Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung kommt (20–48%)		2020; ²⁸ Fountzilas, et al., 2019; ²⁹ Nelson, et al., 2013)
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität		

Da ein leichter Zuwachs in der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren erwartet wird, kann man analog von einem vergleichbaren Anstieg in der Prävalenz ausgehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dostarlimab (Jemperli)	679 – 3.721	613 – 3.358

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im vorangegangenen 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms in Deutschland dargestellt und für die Zielpopulation von erwachsenen Patientinnen mit einem

rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, bei denen es während oder nach einem Platin-basierten Regime zu einer Progression der Erkrankung kommt, hergeleitet. Als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation wird die 5-Jahres-Prävalenz herangezogen. Basierend auf den beschriebenen Kalkulationen ergeben sich 679 – 3.721 Patientinnen in der Zielpopulation.

6) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation (Abbildung 3-1)

Patientinnen, die nicht im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, sind nicht Teil der Zielpopulation. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung zur GKV eine Zahl von 73.274.131 Versicherten aus. Unter den Versicherten sind 37.993.111 Frauen (⁶⁸BMG, 2021). Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 42.105.391 Frauen (⁶³DESTATIS, 2020) resultiert daraus ein Anteil von 90,23% GKV-Versicherten. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch für Frauen im Anwendungsgebiet besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der für 2020 geschätzten 5-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung eine geschätzte Spanne von **613 – 3.358** GKV-Patientinnen im Anwendungsgebiet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dostarlimab (Jemperli)	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich erheblichen aber mindestens beträchtlichen, Zusatznutzen	613 – 3.358

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Dostarlimab bei der 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, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Resultate in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich erheblichen aber mindestens beträchtlichen, Zusatznutzen**. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels dienen die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurden eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten der WHO (¹Globocan, 2021) zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Globocan, Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer - Germany (Source Globocan 2020) 2021 15.03.2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. RKI, Robert-Koch-Institut; Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland 2015/2016 2020 16.09.2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1983; 15(1): 10-7.
4. Emons G. Endometriumkarzinom und Vorstufen. Der Gynäkologe. 2015; 48(6): 422-30.
5. Passarello K; Kurian S; Villanueva V, editors. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. Seminars in oncology nursing; 2019: Elsevier.
6. Colombo N; Creutzberg C; Amant F; Bosse T; González-Martín A; Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016; 26(1).
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0 2018 26.10.2020. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.

8. Setiawan VW; Yang HP; Pike MC; McCann SE; Yu H; Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(20): 2607.
9. Pennant M; Mehta R; Moody P; Hackett G; Prentice A; Sharp S, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017; 124(3): 404-11.
10. ACOG, The American College of Obstreticians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 734 The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. 2018; 131(5): e124-9.
11. Timmermans A; Opmeer BC; Khan KS; Bachmann LM; Epstein E; Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 116(1): 160-7.
12. Morice P; Leary A; Creutzberg C; Abu-Rustum N; Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016; 387(10023): 1094-108.
13. Wittekind C. Gynäkologische Tumoren. TNM: Klassifikation maligner Tumoren John Wiley & Sons; 2020.
14. Steiner E; Einenkel J; Schmidt D; Horn L-C. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Der Onkologe*. 2012; 18(10): 853-65.
15. Tejerizo-García Á; Jiménez-López JS; Muñoz-González JL; Bartolomé-Sotillos S; Marqueta-Marqués L; López-González G, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *OncoTargets and therapy*. 2013; 6: 1305.
16. Soslow RA; Tornos C; Park KJ; Malpica A; Matias-Guiu X; Oliva E, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019; 38(1 Suppl 1): S64.
17. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021; 31(1).

18. Scholten AN; Smit VT; Beerman H; van Putten WL; Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004; 100(4): 764-72.
19. Kandoth C; McLellan MD; Vandin F; Ye K; Niu B; Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333-9.
20. McAlpine J; Leon-Castillo A; Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *The Journal of pathology*. 2018; 244(5): 538-49.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 03.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.
22. Green AK; Feinberg J; Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020; 40: 238-44.
23. Bonneville R; Krook MA; Kautto EA; Miya J; Wing MR; Chen H-Z, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO precision oncology*. 2017; 1: 1-15.
24. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013; 497(7447): 67-73.
25. Bouchez C; Kempf E; Tournigand C. Traitement des autres tumeurs solides métastatiques MSI/dMMR. *Bulletin du Cancer*. 2019; 106(2): 143-50.
26. Makker V; Green AK; Wenham RM; Mutch D; Davidson B; Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*. 2017; 4(1): 1-12.
27. Lorenzi M; Amonkar M; Zhang J; Mehta S; Liaw K-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020; 2020.

28. Fountzilias E; Kotoula V; Pentheroudakis G; Manousou K; Polychronidou G; Vrettou E, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO open*. 2019; 4(2): e000474.
29. Nelson GS; Pink A; Lee S; Han G; Morris D; Ogilvie T, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecologic oncology*. 2013; 131(2): 309-14.
30. Mathews C; Im E; Alfaya L; Travers K; Gibson C, editors. Review of evidence for predictive value of microsatellite instability/mismatch repair status in response to non-anti-PD-(L) 1 therapies in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER*; 2019: BMC CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND.
31. Diaz-Padilla I; Romero N; Amir E; Matias-Guiu X; Vilar E; Muggia F, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013; 88(1): 154-67.
32. Fiecon. Systematischer Literature Review, Clinical study evidence for the prognostic or predictive value of mismatch repair and microsatellite biomarkers in the treatment of recurrent or advanced endometrial cancer. 2020 28.02.2020.
33. Huijgens A; Mertens H. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2013; 5(3): 179.
34. Fung-Kee-Fung M; Dodge J; Elit L; Lukka H; Chambers A; Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006; 101(3): 520-9.
35. Odagiri T; Watari H; Hosaka M; Mitamura T; Konno Y; Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2011; 22(1): 3.
36. Ramirez P; Salvo G. Endometrial Cancer 2020 23.02.2021. Available from: <https://www.msdmanuals.com/en-gb/professional/gynecology-and-obstetrics/gynecologic-tumors/endometrial-cancer>.
37. Creasman W; Odicino F; Maisonneuve P; Quinn M; Beller U; Benedet J, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006; 95: S105-S43.

38. Del Carmen MG; DAVID M BORUTA I; Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011; 54(2): 266-77.
39. Mevius A; Link T; Welte R; Wacker M; Wilke T; Karl F. Postplatinum Treatment Landscape in Patients with Recurrent Endometrial Cancer: Analysis of German Claims Data. 2021 17.05.2021.
40. Chan JK; Wu H; Cheung MK; Shin JY; Osann K; Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecologic oncology*. 2007; 106(2): 282-8.
41. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-057, Dostarlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenen dMMR / MSI-H Endometriumkarzinom. 2020 15.09.2020.
42. Miller DS; Filiaci VL; Mannel RS; Cohn DE; Matsumoto T; Tewari KS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(33): 3841-50.
43. FMS, Federatie Medisch Specialisten. Endometriumcarcinoom 2011 04.05.2021. Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>.
44. Brooks RA; Fleming GF; Lastra RR; Lee NK; Moroney JW; Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019; 69(4): 258-79.
45. Moxley KM; McMeekin DS. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents. *The oncologist*. 2010; 15(10): 1026.
46. McMeekin DS; Filiaci VL; Thigpen JT; Gallion HH; Fleming GF; Rodgers WH. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2007; 106(1): 16-22.
47. Vale CL; Tierney J; Bull SJ; Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (8).

48. Matei D; Filiaci V; Randall ME; Mutch D; Steinhoff MM; DiSilvestro PA, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(24): 2317-26.

49. Randall ME; Filiaci V; McMeekin DS; Von Gruenigen V; Huang H; Yashar CM, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(21): 1810.

50. de Boer SM; Powell ME; Mileskin L; Katsaros D; Bessette P; Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(9): 1273-85.

51. Homesley HD; Filiaci V; Gibbons SK; Long HJ; Cella D; Spirtos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2009; 112(3): 543-52.

52. León-Castillo A; de Boer SM; Powell ME; Mileskin LR; Mackay HJ; Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(29): 3388-97.

53. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-076 Dostarlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR / MSI-H Endometriumkarzinom. 2020 15.09.2020.

54. Kokka F; Brockbank E; Oram D; Gallagher C; Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (12).

55. Thigpen JT; Brady MF; Alvarez RD; Adelson MD; Homesley HD; Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(6): 1736-.

56. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-395 Dostarlimab zur Behandlung des Endometriumkarzinoms. 2021 03.05.2021.

57. Van Weelden WJ; Massuger LF; Pijnenborg J; Romano A. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. *Frontiers in oncology*. 2019; 9: 359.
58. Chung YS; Woo HY; Lee J-Y; Park E; Nam EJ; Kim S, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 224(4): 370. e1-. e13.
59. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7(8): 573-84.
60. Pakish JB; Zhang Q; Chen Z; Liang H; Chisholm GB; Yuan Y, et al. Immune microenvironment in microsatellite-instable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(15): 4473-81.
61. Howitt BE; Shukla SA; Sholl LM; Ritterhouse LL; Watkins JC; Rodig S, et al. Association of polymerase e–mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA oncology*. 2015; 1(9): 1319-23.
62. Henley SJ; Miller JW; Dowling NF; Benard VB; Richardson LC. Uterine cancer incidence and mortality—United States, 1999–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018; 67(48): 1333.
63. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf 2020 18.10.2020. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
64. Parker JE; Miller DS; Lee J; Carlson M; Lococo S; Lea JS. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecologic Oncology Reports*. 2020; 34: 100620.
65. Luchini C; Bibeau F; Ligtenberg M; Singh N; Nottegar A; Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*. 2019; 30(8): 1232-43.
66. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Patientenpopulation Jemperli. 2021 04.05.2021.

67. Globocan, Global Cancer Observatory. Estimated number of new cases from 2020 to 2025, Females, age [0-85+] Germany 2021 04.05.2021. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&sexes=2&cancers=24&populations=276&years=2025.

68. BMG, Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) 2021 03.05.2021. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml 500mg	Erwachsene 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	In Zyklen ¹ : 1. Jahr: 500 mg intra venös (i.v.) alle 3 Wochen für 4 Dosen 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen Folgejahre: 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen	1. Jahr: 11 Folgejahre: 9	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Medroxyprogesteronacetat MPA 250 mg Hexal Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	1 x täglich 250-750 mg ²	365	1
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinom	1 x täglich 80-320 mg ³	365	1
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	21-Tage-Zyklus: 50-120 mg/m ² Körperoberfläche (KO) 1x alle 3 Wochen i.v., oder 15-20 mg/m ² KO pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen ⁴ 28-Tage-Zyklus: 50-120 mg/m ² KO 1x alle 4 Wochen i.v., oder 15-20 mg/m ² KO pro Tag über 5 Tage alle 4 Wochen ⁴	21-Tage-Zyklus: 17 Zyklen 28-Tage-Zyklus: 13 Zyklen	21-Tage-Zyklus: 1 oder 5 Tage je Zyklus 28-Tage-Zyklus: 1 oder 5 Tage je Zyklus
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem	In Zyklen:	17	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	50-80 mg/m ² KO 1x alle 3 Wochen i.v. ⁵		
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: 50 mg/m ² KO 1x alle 3 Wochen i.v.	Cisplatin: 21-Tage- Zyklus: 17 Zyklen	Cisplatin: 21-Tage- Zyklus: 1
		28-Tage-Zyklus: 50 mg/m ² KO 1x alle 4 Wochen i.v.	28-Tage- Zyklus: 13 Zyklen	28-Tage- Zyklus: 1
		Doxorubicin: 21-Tage-Zyklus: 30-60 mg/m ² KO alle 3 Wochen i.v.	Doxorubicin: 21-Tage- Zyklus: 17 Zyklen	Doxorubicin: 21-Tage- Zyklus: 1
		28-Tage-Zyklus: 30-60 mg/m ² KO alle 4 Wochen i.v.	28-Tage- Zyklus: 13 Zyklen	28-Tage- Zyklus: 1
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10 mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	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	Carboplatin: In Zyklen: 430 - 656 mg alle 3 Wochen i.v. ⁴	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Paclitaxel: In Zyklen: 175 mg/m ² KO alle 3 Wochen i.v.	Paclitaxel: 17 Zyklen	Paclitaxel: 1
Best-Supportive-Care	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	Patientenindividuell/ nach Bedarf		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.</p> <p>²: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt.</p> <p>³: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
⁴ : Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bei Nichtansprechen des Tumors oder bis zum Progress oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der aufgeführten Therapien erfolgte entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Berücksichtigung der Vorgaben aus der Beratungsanforderung 2020-B-057 des G-BA. Im Rahmen dieser Therapie wurden vom G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren definiert:

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 allein (¹G-BA, 2020).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (²GSK, 2021;³Hexal, 2020;⁴sobi, 2014;⁵Ribosepharm, 2018;⁶Hexal, 2020;⁷Hexal, 2017;⁸Kabi, 2020).

Jemperli

Die Behandlung mit Dostarlimab sollte gemäß aktueller Fachinformation von Jemperli bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden. Dostarlimab ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Behandlung muss von einem Spezialisten, der Erfahrung in der Therapie von Krebs hat, eingeleitet und überwacht werden. Die Gabe von Dostarlimab erfolgt in Zyklen. In der ersten Phase soll eine Dosis von 500 mg alle drei Wochen für vier Dosen verabreicht werden. Daran anschließend soll in der zweiten Phase eine Dosis von 1.000 mg alle sechs Wochen verabreicht werden (²GSK, 2021).

Medroxyprogesteronacetat

Laut aktueller Fachinformation von MPA Hexal ist die gebräuchlichste Dosierung 300 – 600 mg Medroxyprogesteronacetat pro Tag oral. Aufgrund der verfügbaren Tablettenstärken 250 mg und 500 mg wurde in diesem Dossier mit einer Dosierung von 250 – 750 mg fortgeföhren. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt. MPA HEXAL sollte nur durch oder unter der Aufsicht von erfahrenen Onkologen verabreicht werden (³Hexal, 2020).

Megestrolacetat

Die empfohlene Dosis von Megestat betrügt gemäß Fachinformation einmal täglich 80 – 320 mg Megestrolacetat. Die Behandlung sollte bis zum Progress fortgeföhrt werden (⁴sobi, 2014).

Cisplatin

Cisplatin-Lösung Ribosepharm wird laut aktueller Fachinformation bei erwachsenen Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen als Monotherapie in einem 21- bzw. 28-Tage-Zyklus angewendet. Beim 21-Tage-Zyklus wird eine Dosis von 50 – 120 mg/m² Körperoberfläche (KO) oder eine Dosis von 15 – 20 mg/m² KO pro Tag über 5 Tage alle drei Wochen empfohlen. Beim 28-Tage-Zyklus wird dieselbe Dosierung alle vier Wochen empfohlen. Cisplatin ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Behandlung sollte nur von Ärzten, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cisplatin-Lösung Ribosepharm nicht angegeben (⁵Ribosepharm, 2018).

Doxorubicin

Laut aktueller Fachinformation von Doxorubicin Hexal wird als Monotherapie eine Therapie in Zyklen mit einer Dosis von 50 – 80 mg/m² KO alle drei Wochen empfohlen. Die Verabreichung von Doxorubicin erfolgt intravenös. Doxorubicinhydrochlorid sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, in der zytotoxischen Therapie erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Doxorubicin Hexal nicht angegeben (⁶Hexal, 2020).

Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin

Bei der Kombinationstherapie von Cisplatin und Doxorubicin gelten dieselben Anforderungen wie bei der Monotherapie der beiden Wirkstoffe. Es sollte lediglich eine Anpassung der Dosierung erfolgen. Die Kombinationstherapie kann in einem 21-Tage-Zyklus oder in einem 28-Tage-Zyklus erfolgen. Laut Fachinformation von Cisplatin-Lösung Ribosepharm wird bei der Anwendung von Cisplatin in Kombination mit einer anderen Chemotherapie eine Reduktion der Dosis empfohlen. Um wie viel die Dosis der Monotherapie reduziert werden soll, wird in der Fachinformation nicht angegeben (⁵Ribosepharm, 2018). In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird für die Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin für Cisplatin eine Dosis von 50 mg/m² KO alle drei bzw. 4 Wochen empfohlen (⁹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Diese Angabe wird im Dossier als Grundlage genutzt. Die empfohlene Dosis von Doxorubicin Hexal betrügt laut

Fachinformation bei einer Kombinationstherapie 30 – 60 mg/m² KO alle drei bzw. vier Wochen (⁶Hexal, 2020).

Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ist für die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zugelassen (⁷Hexal, 2017; ⁸Kabi, 2020). Dennoch wird eben diese Therapie in der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom empfohlen. Die empfohlenen Dosierungen für die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel in der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom stammen aus der eben genannten S3-Leitlinie. Die Dosierung von Carboplatin soll nach der Calvert-Formel berechnet werden. Der angestrebte AUC-Wert soll 5 betragen (⁹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Calvert-Formel (⁷Hexal, 2017):

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = \text{angestrebter AUC-Wert [mg/ml x min]} \times (\text{GFR [ml/min]} + 25)$$

Um die erforderliche Gesamtdosis berechnen zu können, wird die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) benötigt. Die GFR wird mithilfe der CKD-EPI-Formel berechnet (¹⁰NKF, 2009):

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{SKr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SKr}/\kappa, 1)^{-1.20} \times 0.993^{\text{Alter}} \times 1.018 [\text{wenn weiblich}] \times 1.159 [\text{wenn dunkle Hautfarbe}]$$

Das durchschnittliche Serumkreatinin beträgt für Frauen 0,66 – 1,09 mg/dl (¹¹Laborlexikon, 2021). Das durchschnittliche Alter der Frauen in Deutschland betrug zum Stichtag 31.12.2019 45,8 Jahre (¹²DESTATIS, 2020). Setzt man alle notwendigen Parameter in die Formel ein, erhält man eine GFR zwischen 61 ml/min und 106,2 ml/min.

Die Gesamtdosis Carboplatin lässt sich also wie folgt berechnen:

$$\text{Gesamtdosis_Minimum (mg)} = 5 [\text{mg/ml x min}] \times (61 [\text{ml/min}] + 25) = 430$$

$$\text{Gesamtdosis_Maximim (mg)} = 5 [\text{mg/ml x min}] \times (106,2 [\text{ml/min}] + 25) = 656$$

Die Therapie mit Carboplatin beläuft sich demnach auf 430 – 656 mg alle drei Wochen. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bei Nichtansprechen des Tumors oder bis zum Progress oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden. Neocarbo ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebsmittel erfahren sind (⁷Hexal, 2017).

Für die Therapie mit Paclitaxel wird in der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine Dosierung von 175 mg/m² KO alle drei Wochen empfohlen (⁹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Paclitaxel sollte nur in spezialisierten Einrichtungen für die Anwendung zytotoxischer Arzneimittel unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen angewendet werden. Die Therapie erfolgt intravenös. Eine

präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Paclitaxel Kabi nicht angegeben (⁸Kabi, 2020).

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird eine Therapie bezeichnet, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die einzelnen Therapiebestandteile lassen sich nicht klar definieren, da die Zusammensetzung und die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst werden. Das Ziel dieser nicht-Tumorgerichteten unterstützenden und begleitenden therapeutischen Maßnahmen ist es, Symptome zu verhindern oder zu bessern. Die Intensität und Dauer dieser Symptome können jedoch stark variieren. Daher ist ein Jahresverbrauch für Best-Supportive-Care nicht sinnvoll darstellbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml	Erwachsene 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	In Zyklen ¹ : 1. Jahr: 500 mg i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen Folgejahre: 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen	1. Jahr: 11 Folgejahre: 9
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen	1 x täglich 250-750 mg ²	365

	fortgeschrittenen Endometriumkarzinom		
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinom	1 x täglich 80-320 mg ³	365
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	21-Tage-Zyklus: 50-120 mg/m ² KO 1x alle 3 Wochen i.v., oder 15-20 mg/m ² KO pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen ⁴ 28-Tage-Zyklus: 50-120 mg/m ² KO 1x alle 4 Wochen i.v., oder 15-20 mg/m ² KO pro Tag über 5 Tage alle 4 Wochen ⁴	21-Tage-Zyklus: 17 oder 85 28-Tage-Zyklus: 13 oder 65
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	In Zyklen: 50-80 mg/m ² KO 1x alle 3 Wochen i.v. ⁵	17
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: 50 mg/m ² KO 1x alle 3 Wochen i.v.	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: 17
		28-Tage-Zyklus: 50 mg/m ² KO 1x alle 4 Wochen i.v.	28-Tage-Zyklus: 13
		Doxorubicin: 21-Tage-Zyklus: 30-60 mg/m ² KO alle 3 Wochen i.v.	Doxorubicin: 21-Tage-Zyklus: 17
		28-Tage-Zyklus: 30-60 mg/m ² KO alle 4 Wochen i.v.	28-Tage-Zyklus: 13
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10 mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	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	Carboplatin: In Zyklen: 430 - 656 mg alle 3 Wochen i.v. ⁴	Carboplatin: 17
		Paclitaxel: In Zyklen: 175 mg/m ² KO alle 3 Wochen i.v.	Paclitaxel: 17

Best-Supportive-Care	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	Patientenindividuell/ nach Bedarf
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.</p> <p>²: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt.</p> <p>³: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</p> <p>⁴: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bei Nichtansprechen des Tumors oder bis zum Progress oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.</p>		

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder	1. Jahr: 11	In Zyklen ¹ : 1. Jahr:	1. Jahr: 500mg* 4 + 1.000mg* 7

	fortgeschrittene Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/ hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist	Folgejahre: 9	500 mg i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen Folgejahre: 1.000 mg i.v. alle 6 Wochen	= 9.000 mg Folgejahre: 1.000mg* 9 = 9.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	365	1x täglich 250 - 750 mg ²	91.250 - 273.750 mg
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinom	365	1x täglich 80-320 mg ³	29.200 - 116.800 mg
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	21-Tage-Zyklus: 17 oder 85	21-Tage-Zyklus: 88 - 211 mg 1x alle 3 Wochen oder 26 - 35 mg pro Tag über 5 Tage alle 3 Wochen ⁴	21-Tage-Zyklus: 1.496 - 3.590 mg oder 2.244 - 2.992 mg
		28-Tage-Zyklus: 13 oder 65	28-Tage-Zyklus: 88 - 211 mg alle 4 Wochen oder 26 - 35 mg	28-Tage-Zyklus: 1.144 - 2.746 mg oder 1.716 - 2.288 mg

			pro Tag über 5 Tage alle 4 Wochen ⁴	
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittene m oder rezidiertem Endometriumka rzinom	17	88 - 141 mg alle 3 Wochen ⁵	1.496 – 2.397 mg
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittene m oder rezidiertem Endometriumka rzinom	Cisplatin: 21-Tage- Zyklus: 17	Cisplatin: 21-Tage- Zyklus: 88 mg alle 3 Wochen	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: 1.496 mg
		28-Tage- Zyklus: 13	28-Tage- Zyklus: 88 mg alle 4 Wochen	28-Tage-Zyklus: 1.144 mg
		Doxorubicin: 21-Tage- Zyklus: 17	Doxorubicin: 21-Tage- Zyklus: 53 - 106 mg alle 3 Wochen	Doxorubicin: 21-Tage-Zyklus: 901 – 1.802 mg
		28-Tage- Zyklus: 13	28-Tage- Zyklus: 53 – 106 mg alle 4 Wochen	28-Tage-Zyklus: 689 - 1.378 mg
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10 mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittene m Endometriumka rzinom mit dMMR/MSI-H beidenes, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt	Carboplatin: 17	Carboplatin: 430 - 656 mg alle 3 Wochen ⁴	Carboplatin: 7.310 – 11.152 mg
		Paclitaxel: 17	Paclitaxel: 308 mg alle 3 Wochen	Paclitaxel: 5.236 mg
Best-Supportive- Care	Erwachsene Patientinnen mit	Patientenindividuell/ nach Bedarf		

	rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt	
<p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.</p> <p>²: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt.</p> <p>³: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</p> <p>⁴: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bei Nichtansprechen des Tumors oder bis zum Progress oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch pro Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Jemperli und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus einer endokrinen Therapie, bestehend aus

- Medroxyprogesteronacetat oder
- Megestrolacetat;

einer systemischen Chemotherapie bestehend aus

- Cisplatin oder
- Doxorubicin oder
- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin oder
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel;

oder Best-Supportive-Care wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (²GSK, 2021;³Hexal, 2020;⁴sobi, 2014;⁵Ribosepharm, 2018;⁶Hexal, 2020;⁷Hexal, 2017;⁸Kabi, 2020).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis von Dostarlimab beträgt nach der aktuellen Fachinformation von Jemperli 500 mg alle drei Wochen für vier Dosen und anschließend 1.000 mg alle sechs Wochen. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 9.000 mg pro Patientin und 18 Packungen bei einer Packungsgröße von 500 mg (²GSK, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Endokrine Therapie:

Laut der derzeit gültigen Fassung der Fachinformation von MPA Hexal beträgt die empfohlene Dosis für Medroxyprogesteronacetat einmal täglich 250 – 750 mg, was einer täglichen Anzahl von einer Tablette à 250 mg bis einer Tablette à 250 mg und einer Tablette à 500 mg entspricht. Für den Jahresverbrauch ergibt sich daraus eine Menge von 91.250 – 273.750 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 365 Tabletten à 250 mg bis 365 Tabletten à 500 mg und 365 Tabletten à 250 mg (³Hexal, 2020).

Die empfohlene Dosis für Megestrolacetat beläuft sich laut aktueller Fachinformation von Megestat auf einmal täglich 80 – 320 mg, was einer Menge von 0,5 – 2 Tabletten entspricht. Der Jahresverbrauch beläuft sich somit auf 29.200 – 116.800 mg bzw. 183 – 730 Tabletten.

Systemische Chemotherapie:

Die Dosierung der systemischen Chemotherapien richtet sich zumeist nach der Körperoberfläche der Patientinnen. Eine Formel zur Berechnung der Körperoberfläche, die hauptsächlich in der Onkologie verwendet wird, ist die Dubois-Formel (¹³Psychrembel, 2018):

$$KO [m^2] = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körperlänge [cm]}^{0,725} \times 0,007184 [m^2/kg/cm]$$

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg und einer durchschnittlichen Körperlänge von 166 cm bei Frauen in Deutschland (¹⁴DESTATIS, 2018) ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,76 m².

Nach der aktuellen Fachinformation von Cisplatin-Lösung Ribosepharm beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin als Monotherapie 50 – 120 mg/m² KO einmal alle drei bzw. vier Wochen oder 15 – 20 mg/m² KO über fünf Tage alle drei bzw. vier Wochen. Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² einer Dosis von 88 – 211 mg einmal bzw. 26 – 35 mg pro Tag über fünf Tage alle drei bzw. vier Wochen (2 Durchstechflaschen à 50 mg – 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg oder 1 Durchstechflasche à 50 mg über fünf Tage). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin liegt demnach bei einer Anzahl von 17 Behandlungen pro Jahr (21-Tage-Zyklus) bei 1.496 – 3.590 mg oder 2.244 – 2.992 mg bzw. 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis 68 Durchstechflaschen à 50mg und 34 Durchstechflaschen à 10mg oder 85 Durchstechflaschen à 50mg. Beim 28-Tage-Zyklus, also einer Anzahl von 13 Behandlungen pro Jahr, beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin 1.144 – 2.746 mg oder 1.716 – 2.288 mg. Dies entspricht einer Menge von 26

Durchstechflaschen à 50 mg bis 52 Durchstechflaschen à 50mg und 26 Durchstechflaschen à 10 mg oder 65 Durchstechflaschen à 50 mg (⁵Ribosepharm, 2018).

Die empfohlene Dosis von Doxorubicin als Monotherapie beträgt laut aktueller Fachinformation von Doxorubicin Hexal 50 – 80 mg/m² KO einmal alle drei Wochen. Bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² entspricht dies einem Verbrauch pro Gabe von 88 – 141 mg alle drei Wochen bzw. eine Packung à 50 ml bis eine Packung à 50 ml und eine Packung à 25 ml. Bei 17 Anwendungen pro Jahr ergibt sich daraus für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Person ein Verbrauch von 1.496 – 2.397 mg (17 Packungen à 50ml bis 17 Packungen à 50ml und 17 Packungen à 25 ml) (⁶Hexal, 2020).

Bei der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin ist bei beiden Wirkstoffen im Vergleich zur Monotherapie eine Dosisreduktion notwendig.

Gemäß der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird für Cisplatin eine Dosis von 50 mg/m² KO alle drei bzw. 4 Wochen empfohlen (⁹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Dies entspricht bei einer Körperoberfläche von 1,76 m² eine Dosis von 88 mg einmal alle drei bzw. vier Wochen (\cong 2 Durchstechflaschen à 50 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt demnach beim 21-Tage-Zyklus bei 1.496 mg (\cong 34 Durchstechflaschen à 50 mg) und beim 28-Tage-Zyklus bei 1.144 mg (\cong 26 Durchstechflaschen à 50 mg).

Die empfohlene Dosis Doxorubicin als Kombinationstherapie liegt bei 30 – 60 mg/m² KO alle drei bzw. vier Wochen. Demnach liegt der durchschnittliche Verbrauch pro Patientin bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² bei 53 – 106 mg alle drei bzw. vier Wochen (\cong 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 2 Durchstechflaschen à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt beim 21-Tage-Zyklus demzufolge bei 901 – 1.802 mg (\cong 17 Durchstechflaschen à 25 ml und 17 Durchstechflaschen à 10 ml bis 34 Durchstechflaschen à 25 ml und 17 Durchstechflaschen à 10 ml) und beim 28-Tage-Zyklus bei 689 – 1.378 mg (\cong 13 Durchstechflaschen à 25 ml und 13 Durchstechflaschen à 10 ml bis 26 Durchstechflaschen à 25 ml und 13 Durchstechflaschen à 10 ml) (⁶Hexal, 2020).

Da die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel nicht für Patientinnen mit Endometriumkarzinom zugelassen ist, wurden die Dosierempfehlungen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom entnommen (⁹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Die empfohlene Dosis für Carboplatin beträgt 430 – 656 mg alle drei Wochen (\cong 1 Packung à 45 ml bis 1 Packung à 60 ml und 1 Packung à 15 ml). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 7.310 – 11.152 mg pro Patientin (\cong 17 Packungen à 45 ml bis 17 Packungen à 60 ml und 17 Packungen à 15 ml).

Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 175 mg/m² KO alle drei Wochen. Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² einem Verbrauch von 308 mg pro Gabe (\cong 1

Packung à 50 ml). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt also bei 5.236 mg pro Patientin (\cong 17 Packungen à 50 ml).

Best-Supportive-Care:

Bei der ZVT Best-Supportive-Care kann kein Jahresverbrauch bestimmt werden, da die Maßnahmen nach Bedarf patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dostarlimab Jemperli 500 mg Infusionslösung PZN: 16902236	5.930,32	5.590,45 [1,77; 338,10]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal 250 mg 50 Stück	104,57	97,62 [1,77; 5,18]

PZN: 3255841		
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal 500 mg 100 Stück PZN: 3255870	355,49	334,65 [1,77; 19,07]
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten 30 Stück PZN: 6152679	493,96	465,45 [1,77; 26,74]
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg 1 Stück PZN: 4609301	18,00	15,90 [1,77; 0,33]
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg 1 Stück PZN: 4609324	47,46	43,96 [1,77; 1,73]
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml 25 ml 1 Stück PZN: 10267448	150,99	149,22 [1,77; 0,00]
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml 50 ml 1 Stück PZN: 10267454	285,52	283,75 [1,77; 0,00]
Carboplatin Neocarbo 10 mg/ml 15 ml 1 Stück PZN: 12468323	83,03	77,84 [1,77; 3,42]
Carboplatin Neocarbo 10 mg/ml 45 ml 1 Stück PZN: 12468346	228,71	216,61 [1,77; 10,33]
Carboplatin Neocarbo 10 mg/ml 60 ml 1 Stück PZN: 12468352	301,52	285,96 [1,77; 13,79]
Paclitaxel Paclitaxel Kabi 6 mg/ml 50 ml	891,00	847,47 [1,77; 41,76]

1 Stück PZN: 5497519		
Best-Supportive-Care	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 01.06.2021 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (¹⁵CGM Lauer, 2021).

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung (¹⁶GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-11) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-12) werden nachfolgend die Kosten nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte je Packung dargestellt.

Jemperli

Der Apothekenabgabepreis von Jemperli (Dostarlimab 50 mg/ml, 10 ml pro Durchstechflasche) beträgt 5930,32 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 338,10 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 5.590,45 € pro Packung.

MPA Hexal

Der Apothekenabgabepreis von MPA Hexal (Medroxyprogesteronacetat, 250 mg pro Tablette) beträgt bei einer Packungsgröße von 50 Tabletten 104,57 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 5,18 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 97,62 € pro Packung. Für MPA Hexal (Medroxyprogesteronacetat, 500 mg pro Tablette) beträgt der Apothekenabgabepreis für eine Packung 355,49 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 19,07 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 334,65 € pro Packung.

Megestat 160 mg

Der Apothekenabgabepreis von Megestat (Megestrolacetat, 160 mg pro Tablette) beträgt bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten 493,96 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe

von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 26,74 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 465,45 € pro Packung.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm

Der Apothekenabgabepreis von Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin, 10 mg pro Durchstechflasche) beträgt bei einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche 18,00 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 0,33 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15,90 € pro Packung. Für Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin, 50 mg pro Durchstechflasche) beträgt bei einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche der Preis 47,46 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 1,73 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 43,96 € pro Packung.

Doxorubicin Hexal 2 mg/ml

Der Festbetrag von Doxorubicin Hexal 2 mg/ml (Doxorubicin, 25 ml pro Durchstechflasche) beträgt 150,99 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 149,22 € pro Packung. Für Doxorubicin Hexal 2 mg/ml (Doxorubicin, 50 ml pro Durchstechflasche) liegt der Festbetrag 285,52 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 283,75 € pro Packung

Neocarbo 10 mg/ml

Der Apothekenabgabepreis von Neocarbo 10 mg/ml (Carboplatin, 15 ml pro Durchstechflasche) beträgt 83,03 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 3,42 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 77,84 € pro Packung. Für Neocarbo 10 mg/ml (Carboplatin, 45 ml pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 228,71 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 10,33 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 216,61 € pro Packung. Für Neocarbo 10 mg/ml (Carboplatin, 60 ml pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 301,52 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 13,79 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 285,96 € pro Packung.

Paclitaxel Kabi 6 mg/ml

Der Apothekenabgabepreis von Paclitaxel Kabi 6 mg/ml (Paclitaxel, 50 ml pro Durchstechflasche) beträgt 891,00 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 41,76 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 847,47 € pro Packung.

Best-Supportive-Care

Die Höhe der Kosten ist nicht quantifizierbar, da die erforderlichen Maßnahmen nach Bedarf und patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstage)	1	1. Jahr: 11 Folgejahre: 9

Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist	Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	1. Jahr: 11 Folgejahre: 9
	Schwangerschaftsnachweis	1	1. Jahr: 1
	GOT (32069)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	GPT (32070)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	GLDH (32076)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Gamma-GT (32071)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Alkalische Phosphatase (32068)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Bilirubin gesamt (32058)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Kreatinin, enzymatisch (32067)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Endogene Kreatininclearance (32124)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Cystatin C (32463)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
	Harnstoff(32065)	1	1. Jahr: 11*

				Folgejahre: 9*
		Harnsäure (32064)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
		Freies Thyroxin (fT4) (32320)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
		Freies Trijodthyronin (fT3) (32321)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
		Ferritin (32325)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
		Ambulante Betreuung 2h (01510)	1	1. Jahr: 11* Folgejahre: 9*
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	Schwangerschaftsnachweis	1	1
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinom	Schwangerschaftsnachweis	1	1
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	21-Tage-Zyklus:

				17
				28-Tage-Zyklus: 13
		Schwangerschaftsnachweis	1	1
		Hydratation: 2,5-5 l/m ² KO pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung z.B. Kochsalzlösung 0,9% B. Braun Spüllsg. Ecobag Click, 5000ml	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Forcierte Diurese mit D-Mannitol: 40 ml/m ² KO einer 20% igen D-Mannitol-Gabe z.B. Mannit-Lösung 20 % Infusionslösung, Serag Glasfl. 250 ml	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Tonschwellenaudiometrie	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Ambulante Betreuung 2h	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Kreatinin, enzymatisch	1	52
		Endogene Kreatininclearance	1	52
		Cystatin C	1	52
		Harnstoff	1	52
		Harnsäure	1	52
		GOT	1	52
		GPT	1	52
		GLDH	1	52
		Gamma-GT	1	52

		Alkalische Phosphatase	1	52
		Bilirubin gesamt	1	52
		Calcium	1	52
		Natrium	1	52
		Kalium	1	52
		Magnesium	1	52
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	52
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	17
		Schwangerschaftsnachweis	1	1
		Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile	1	17
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	17
		EKG	1	17
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1	17
		Ambulante Betreuung 2h	1	17
		LDH	1	17
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	17
		GOT	1	17
		GPT	1	17
		Alkalische Phosphatase	1	17
		Bilirubin gesamt	1	17
		Harnsäure	1	17
		Antiemetische Prophylaxe: 16 mg oral von Ondansetron und täglich 8 mg oral von Dexamethason an den ersten drei Tagen z.B. ONDANSETRON-ratiopharm 8 mg Filmtabletten und DEXAMETHASON-	1	17

		ратиopharm 8 mg Tabletten		
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxen)	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Schwangerschaftsnachweis	1	1
		Hydratation: 2,5-5 l/m ² KO pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung z.B. Kochsalzlösung 0,9% B. Braun Spüllsg. Ecobag Click, 5000 ml	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Forcierte Diurese mit D-Mannitol: 40 ml/m ² KO einer 20% igen D-Mannitol-Gabe z.B. Mannit-Lösung 20 % Infusionslösung, Serag Glasfl. 250 ml	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Tonschwellenaudiometrie	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Ambulante Betreuung 2h	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13

		Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		EKG	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Antiemetische Prophylaxe: 16 mg oral von Ondansetron und täglich 8 mg oral von Dexamethason an den ersten drei Tagen z.B. ONDANSETRON-ratiopharm 8 mg Filmtabletten und DEXAMETHASON-ratiopharm 8 mg Tabletten	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		LDH	1	21-Tage-Zyklus: 17 28-Tage-Zyklus: 13
		Kreatinin, enzymatisch	1	52

		Endogene Kreatininclearance	1	52
		Cystatin C	1	52
		Harnstoff	1	52
		Harnsäure	1	52
		GOT	1	52
		GPT	1	52
		GLDH	1	52
		Gamma-GT	1	52
		Alkalische Phosphatase	1	52
		Bilirubin gesamt	1	52
		Calcium	1	52
		Natrium	1	52
		Kalium	1	52
		Magnesium	1	52
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	52
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	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	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	17
		Schwangerschaftsnachweis	1	1
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1	52
		GOT	1	52
		GPT	1	52
		GLDH	1	52
		Gamma-GT	1	52
		Alkalische Phosphatase	1	52
		Bilirubin gesamt	1	52
		Kreatinin, enzymatisch	1	52
		Endogene Kreatininclearance	1	52
		Cystatin C	1	52
		Harnstoff	1	52
		Harnsäure	1	52

		Dexamethason 20 mg oral z.B. DEXAMETHASON-ratiopharm	1	17
		Diphenhydramin: 50 mg IV z.B. Dimenhydrinat PANPHARMA 6,2 mg/ml	1	17
		Cimetidin 300mg IV z.B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp.	1	17
Best-Supportive-Care	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	Nach Bedarf / patientenindividuell		
* Die Häufigkeit, mit der eine Leistung zur Untersuchung auf im munvermittelte Nebenwirkungen durchgeführt wird, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Berechnungen im vorliegenden Dossier beruhen auf der Annahme, dass mit jeder Gabe von Dostarlimab eine entsprechende Untersuchung einhergeht.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen von Jemperli, MPA Hexal, Megestat 160 mg Tabletten, Cisplatin-Lösung Ribosepharm, Doxorubicin Hexal 2 mg/ml, Neocarbo 10 mg/ml und Paclitaxel Kabi 6 mg/ml wurden die in Tabelle 3-13 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar zusammenhängenden Kosten berücksichtigt, die infolge notwendiger zusätzlicher Leistungen anfallen. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen Arzneimittel geben den Stand zum 01.06.2021 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (¹⁵CGM Lauer, 2021).

Angaben zu Dostarlimab

Bei Patientinnen, die eine Therapie mit Dostarlimab erhalten, ist zu Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftsnachweis erforderlich. Auch müssen folgende Blutwerte vor jedem Zyklus bestimmt werden:

- Nierenfunktion: Kreatinin, enzymatisch; Endogene Kreatininclearance; Cystatin C; Harnstoff; Harnsäure
- Leberfunktion: GOT; GPT; GLDH; Gamma-GT; Alkalische Phosphatase; Bilirubin gesamt

Ebenso soll vor jedem Zyklus ein Schilddrüsenfunktionstest durchgeführt werden, indem die Parameter freies Thyroxin (fT4) und freies Trijodthyronin (fT3) bestimmt werden. Auch sollen die Patientinnen vor jedem Zyklus auf klinische Anzeichen und Symptome von Nebenniereninsuffizienz durch die Bestimmung des Ferritin-Werts untersucht werden. Im Zuge der ambulanten Betreuung sollen die Patientinnen zudem vor jedem Zyklus auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis, Kolitis, Hautausschlägen, immunvermittelten Nebenwirkungen und einer Arthralgie untersucht werden. Zusätzlich entstehen pro Zyklus Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten (²GSK, 2021).

Angaben zur ZVT

MPA Hexal

Zu Beginn der Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat wird Patientinnen im gebärfähigen Alter die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises empfohlen (³Hexal, 2020).

Megestat 160 mg Tabletten

Patientinnen im gebärfähigen Alter wird zu Beginn der Behandlung mit Megestrolacetat die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises empfohlen (⁴sobi, 2014).

Cisplatin-Lösung Ribosepharm

Bei Patientinnen, die Cisplatin als Monotherapie erhalten, ist zu Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftsnachweis erforderlich. Zusätzlich entstehen pro Zyklus (17x bzw. 13x) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Außerdem soll vor jedem Zyklus eine Tonschwellenaudiometrie zur Überprüfung des Gehörs der Patientin durchgeführt werden. Im Zuge der ambulanten Betreuung sollen die neurologischen Funktionen vor jedem Zyklus kontrolliert werden. Auch müssen folgende Blutwerte wöchentlich bestimmt werden (⁵Ribosepharm, 2018):

- Blutbild

- Nierenfunktion: Kreatinin, enzymatisch; Endogene Kreatininclearance; Cystatin C; Harnstoff; Harnsäure
- Leberfunktion: GOT; GPT; GLDH; Gamma-GT; Alkalische Phosphatase; Bilirubin gesamt
- Serumelektrolyte: Calcium, Natrium, Kalium, Magnesium

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Die Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 0,5 – 2,0 l/m² KO über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Stunden. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren 2 – 3 l/m² KO über einen Zeitraum von sechs bis zwölf bzw. 24 Stunden, je nach Dosis. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Click Infusionslösung (zwei Stück à 5.000 ml) in Höhe von 28,55 € herangezogen. Die Auswahl erfolgte auf Grundlage der in der Lauer Taxe angegebenen Vertragspreise des Medizinprodukts. Es wurde entsprechend der Vorgaben der günstigste Preis ausgewählt. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Preis aus GKV-Perspektive in Höhe von 26,78 €. Bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² beträgt die durchschnittlich benötigte Menge an Kochsalzlösung 4,4 – 8,8 l. Hierfür werden mindestens 1 x 5.000 ml bis 2 x 5.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Click Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 13,39 € – 26,78 € pro Behandlung ergibt (⁵Ribosepharm, 2018).

Bei einer Dosis von über 60 mg/m² KO ist eine forcierte Diurese mit 20%igen D-Mannitol erforderlich. Die erforderliche Dosis von 40 ml/m² KO muss unmittelbar vor der Gabe von Cisplatin erfolgen. Bei einer durchschnittlichen KO von 1,76 m² beträgt die erforderliche Menge von D-Mannitol 70 ml. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis der Packung MANNIT 20 % Serag Infusionslösung (20 x 100 ml) von 158,14 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 6,39 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 149,98 €. Der Preis für eine Behandlung beträgt demnach 7,50 € (⁵Ribosepharm, 2018).

Doxorubicin Hexal 2 mg/ml

Bei Patientinnen, die eine Behandlung mit Doxorubicin als Monotherapie erhalten, ist zu Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftsnachweis erforderlich. Zusätzlich entstehen pro Zyklus (17x) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Außerdem wird das Röntgen des Thorax sowie der Lunge zu Beginn jedes Zyklus empfohlen. Des Weiteren soll die Herzfunktion vor Beginn jeder Behandlung mit der Durchführung eines EKGs sowie einer Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) überprüft werden (⁶Hexal, 2020). Für die Durchführung eines EKGs existiert jedoch keine eigenständige Ziffer im Einheitlichen

Bewertungsmaßstab (EBM), da dies bereits in der Grundpauschale EBM 03000 abgedeckt ist. Daher fallen hierfür im Rahmen der Anwendung von Doxorubicin keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (¹⁷KBV, 2021). Im Zuge der ambulanten Betreuung sollen zudem vor jedem Zyklus die Mundhöhle und der Rachen auf Schleimhautveränderungen inspiziert werden. Überdies wird zu Beginn jedes Zyklus eine antiemetische Prophylaxe empfohlen. Gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen hat Doxorubicin ein moderates emetogenes Potential. Bei der emetogenen medikamentösen Tumortherapie wird zwischen der akuten und der verzögerten Phase unterschieden. In der akuten Phase wird bei einer Therapie mit Doxorubicin die Gabe eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA) und Dexamethason vor Therapiebeginn empfohlen. In der verzögerten Phase sollte die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 erfolgen. In Deutschland sind vier 5-HT₃-RA in dieser Indikation verfügbar (¹⁸Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2020). Auf Grund der niedrigsten Therapiekosten von Ondansetron wurde dieser Wirkstoff für die Berechnung der zusätzlichen Kosten herangezogen (¹⁵CGM Lauer, 2021). Die empfohlene Dosierung von Ondansetron in der Indikation emetische Prophylaxe liegt bei 16 mg oral (¹⁸Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2020). Der Festbetrag einer Packung ONDANSETRON-ratiopharm 8 mg Filmtabletten (30 St.) liegt bei 151,78 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive in Höhe von 150,01 €. Bei einer Gesamtdosis von 16 mg (\cong 2 Tabletten à 8 mg) beträgt der Preis für die Behandlung mit Ondansetron demnach 10,00 € (¹⁵CGM Lauer, 2021). Die empfohlene Dosierung von Dexamethason liegt bei 8 mg oral an den ersten drei Tagen (¹⁸Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2020). Der Festbetrag für eine Packung DEXAMETHASON-ratiopharm 8 mg Tabletten (100 St.) liegt bei 123,13 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive in Höhe von 121,36 €. Bei einer Gesamtdosis pro Behandlungszyklus von 24 mg (\cong 3 Tabletten à 8 mg) beträgt der Preis für die Behandlung mit Dexamethason demnach 3,64 €. Die Gesamtkosten für die zusätzlich notwendige Leistung der antiemetischen Prophylaxe liegt zusammenfassend bei 13,64 € (¹⁵CGM Lauer, 2021). Außerdem müssen vor jedem Behandlungszyklus folgende Blutwerte bestimmt werden (⁶Hexal, 2020):

- Blutbild
- Leberfunktion: GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt
- Harnsäure
- LDH

Cisplatin-Lösung Ribosepharm in Kombination mit Doxorubicin Hexal 2 mg/ml

Bei der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin benötigen die Patientinnen alle unter den Monotherapien von Cisplatin und Doxorubicin aufgelisteten Leistungen (⁵Ribosepharm, 2018; ⁶Hexal, 2020).

Neocarbo 10 mg/ml in Kombination mit Paclitaxel Kabi 6 mg/ml

Bei Patientinnen, die eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel erhalten, ist zu Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftsnachweis erforderlich. Zusätzlich entstehen pro Zyklus (17x) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Außerdem ist es erforderlich folgende Blutwerte wöchentlich zu bestimmen (⁷Hexal, 2017; ⁸Kabi, 2020):

- Blutbild
- Leberfunktion: GOT, GPT, GLDH, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt
- Nierenfunktion: Kreatinin, enzymatisch; Endogene Kreatininclearance; Cystatin C; Harnstoff; Harnsäure

Außerdem müssen vor der Anwendung von Paclitaxel alle Patientinnen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten z. B. entsprechend des nachstehenden Schemas vorbehandelt werden (⁸Kabi, 2020).

Tabelle 3-14: Mögliche Schemata zur Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten, die einer Behandlung mit Paclitaxel vorangehen muss

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral oder IV	Zum Einnehmen: etwa 12 und 6 Stunden oder zur intravenösen Gabe: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin	50 mg IV	30 bis 60 Minuten
Cimetidin	300 mg IV	30 bis 60 Minuten

Die kostengünstigste Kombination für eine Dosis von 20 mg Dexamethason besteht aus zwei Tabletten à 8 mg und einer Tablette à 4 mg. Der Festbetrag für eine Packung (\cong 100 Tabletten) DEXAMETHASON-ratiopharm 4 mg bzw. eine Packung (\cong 100 Tabletten) DEXAMETHASON-ratiopharm 8 mg beträgt 79,27 € bzw. 123,13 €. Nach jeweiligem Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 77,50 € bzw. 121,36 €. Für eine Behandlung entstehen demnach Kosten in Höhe von 3,21 €.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung DIMENHYDRINAT PANPHARMA 6,2 mg/ml Inj.-Lsg. i.v. Amp (50 ml) in Höhe von 17,98€ herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 0,88 € ergibt sich ein

Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 13,33 €. Für eine Dosis von 50 mg wird eine Einheit des Arzneimittels benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 3,07 €.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Cimetidin wird hier der Festbetrag einer Packung H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml (10x2 ml) in Höhe von 21,55 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 0,75 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 19,03 €. Für eine Dosis von 300 mg werden zwei Einheiten des Arzneimittels benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 3,81 €.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	81,00
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	18,36
Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30
Tonschwellenaudiometrie (EBM 20320)	16,24
Ambulante Betreuung 2h (EBM 01510)	49,28
Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile (EBM 34220)	10,12
Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane (EBM 34241)	16,24

Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) (EBM 33022)	34,15
Kreatinin, enzymatisch (EBM 32067)	0,40
Endogene Kreatininclearance (EBM 32124)	0,80
Cystatin C (EBM 32463)	9,70
Harnstoff (EBM 32065)	0,25
Harnsäure (EBM 32064)	0,25
GOT (EBM 32069)	0,25
GPT (EBM 32070)	0,25
GLDH (EBM 32076)	0,40
Gamma-GT (EBM 32071)	0,25
Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25
Kalium (EBM 32081)	0,25
Calcium (EBM 32082)	0,25
Natrium (EBM 32083)	0,25
Magnesium (EBM 32248)	1,40
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10
LDH (EBM 32075)	0,25
Freies Thyroxin (fT4) (EBM 32320)	3,70
Freies Trijodthyronin (fT3) (EBM 32321)	3,70
Ferritin (EBM 32325)	4,20
Hydratation: 2,5-5 l/m ² KO einer isotonischen Kochsalzlösung z.B. Kochsalzlösung 0,9% B. Braun Spüllsg. Ecobag Click, 5.000 ml 2 x 5.000 ml	Packungspreis: 28,55 Rabatt: 1,77 Kosten pro Patientin: 13,39 – 26,78

Forcierte Diurese mit D-Mannitol: 40 ml/m ² KO einer 20% igen D-Mannitol-Gabe z.B. MANNIT 20% Serag Inf.Lsg. Glas 20 x 100 ml	Packungspreis: 158,14 Rabatt: 1,77 + 6,39 Tatsächlicher Preis pro Patientin: 7,50
Antiemetische Prophylaxe: Ondansetron: 16 mg oral z.B. ONDANSETRON-ratiopharm 8 mg Filmtabletten (30 St.) und Dexamethason: Tag 1-3 1x 8mg z.B. DEXAMETHASON-ratiopharm 8 mg Tabletten (100 St.)	<u>Ondansetron:</u> Packungspreis: 151,78 Rabatt: 1,77 Tatsächlicher Preis pro Patientin: 10,00 <u>Dexamethason:</u> Packungspreis: 123,13 Rabatt: 1,77 Tatsächlicher Preis pro Patientin: 3,64 <u>Antiemetische Prophylaxe gesamt: 13,64</u>
Prämedikation: Dexamethason: 20 mg IV z.B. DEXAMETHASON-ratiopharm	Packungspreis: 79,27 (4mg); 123,13 (8mg) Rabatt: 1,77 Tatsächlicher Preis pro Patientin pro Behandlung: 3,21
Prämedikation: Diphenhydramin: 50 mg IV z.B. DIMENHYDRINAT PANPHARMA 6,2 mg/ml Inj.-Lsg.i.v. Amp (5 Stück)	Packungspreis: 17,98 Rabatt: 1,77 + 0,88 Tatsächlicher Preis pro Patientin pro Behandlung: 3,07
Prämedikation: Cimetidin: 300 mg IV z.B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp.	Packungspreis: 21,55 Rabatt: 1,77 + 0,75 = 2,52 Tatsächlicher Preis pro Patientin pro Behandlung: 3,81

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von

71,00 € abgerechnet werden. Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fällt ein Zuschlag von 81,00 € je fertiger Applikation an (¹⁹GKV-SV, 2020).

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge adäquater Produkte angegeben, welche die in Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen geben den Stand zum 01.06.2021 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (¹⁵CGM Lauer, 2021). Die Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Click Infusionslösung (2 x 5.000 ml) berechnet und mit 13,39 – 26,78 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 20 % iger Mannitollösung werden anhand der MANNIT 20 % Serag Infusionslösung (20 x 100 ml) mit 7,50 € je Behandlung abgerechnet. Die Kosten der antiemetischen Prophylaxe werden anhand von ONDANSETRON-ratiopharm 8 mg Filmpillen und DEXAMETHASON-ratiopharm 8 mg Tabletten mit 13,64 € je Behandlungszyklus abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Dexamethason werden anhand von DEXAMETHASON-ratiopharm 4 mg bzw. 8 mg mit 3,21 € je Behandlung abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand von DIMENHYDRINAT PANPHARMA 6,2 mg/ml Inj.- Lsg. i.v. Amp (50 ml) mit 3,07 € je Behandlung abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand von H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml (10x2 ml) mit 3,81 € je Behandlung abgerechnet (siehe Tabelle 3-14).

Die restlichen aufgeführten Kosten wurden aus dem EBM-Katalog 2021 (Stand: 2. Quartal 2021) entnommen. Laut EBM-Katalog 2021 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (¹⁷KBV, 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder	Herstellung parenteraler Lösungen mit	1. Jahr: 781,00 Folgejahre: 639,00

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	monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	
	Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1. Jahr: 199,43 Folgejahre: 163,17
	Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: 1,30
	GOT	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	GPT	1. Jahr: 4,40 Folgejahre: 3,60
	GLDH	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Gamma-GT	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Alkalische Phosphatase	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Bilirubin gesamt	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Kreatinin, enzymatisch	1. Jahr: 4,40 Folgejahre: 3,60
	Endogene Kreatininclearance	1. Jahr: 8,80 Folgejahre: 7,20
	Cystatin C	1. Jahr: 106,70 Folgejahre: 87,30
	Harnstoff	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Harnsäure	1. Jahr: 2,75 Folgejahre: 2,25
	Freies Thyroxin (fT4)	1. Jahr: 40,70 Folgejahre: 33,30
Freies Trijodthyronin (fT3)	1. Jahr: 40,70 Folgejahre: 33,30	

		Ferritin	1. Jahr: 46,20 Folgejahre: 37,80
		Ambulante Betreuung 2h	1. Jahr: 535,37 Folgejahre: 438,03
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: 1,30
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinom	Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: 1,30
Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem und lokal rezidivierendem Endometriumkarzinomen	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	21-Tage-Zyklus: 1.377 28-Tage-Zyklus: 1.053
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	21-Tage-Zyklus: 312,12 28-Tage-Zyklus: 238,68
		Schwangerschaftsnachweis	1,30
		Hydratation: 2,5-5 l/m ² KO pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	21-Tage-Zyklus: 227,63 - 455,26 28-Tage-Zyklus: 174,07 - 348,14
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 40 ml/m ² KO einer 20%igen Mannitol-Gabe	21-Tage-Zyklus: 127,50 28-Tage-Zyklus: 97,50

		Tonschwellen- audiometrie	21-Tage-Zyklus: 276,08 28-Tage-Zyklus: 211,12
		Ambulante Betreuung 2h	21-Tage-Zyklus: 837,76 28-Tage-Zyklus: 640,64
		Kreatinin, enzymatisch	20,80
		Endogene Kreatininclearance	41,60
		Cystatin C	504,40
		Harnstoff	13,00
		Harnsäure	13,00
		GOT	13,00
		GPT	13,00
		GLDH	20,80
		Gamma-GT	13,00
		Alkalische Phosphatase	13,00
		Bilirubin gesamt	13,00
		Calcium	13,00
		Natrium	13,00
		Kalium	13,00
		Magnesium	72,80
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	57,20
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzi- nom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1.377,00
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	312,12
		Schwangerschaftsnach- weis	1,30
		Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile	172,04
		Röntgenübersichtsaufna- hmen der Brustorgane	276,08

		EKG	0,00
		Duplex- Echokardiographie (Farbduplex)	580,55
		Ambulante Betreuung 2h	837,76
		LDH	4,25
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	18,70
		GOT	4,25
		GPT	4,25
		Alkalische Phosphatase	4,25
		Bilirubin gesamt	4,25
		Harnsäure	4,25
		Antiemetische Prophylaxe: Ondansetron 16 mg oral und Dexamethason Tag 1-3 1 x 8mg	231,88
Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzi- nom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	21-Tage-Zyklus: 1.377,00 28-Tage-Zyklus: 1.053,00
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	21-Tage-Zyklus: 312,12 28-Tage-Zyklus: 238,68
		Schwangerschaftsnach- weis	1,30
		Hydratation: 2,5-5 l/m ² KO pro Tag einer isotonischen Kochsalzlösung	21-Tage-Zyklus: 227,63 - 455,26 28-Tage-Zyklus: 174,07 - 348,14
		Forcierte Diurese mit D-Mannitol: 40 ml/m ² KO einer 20%igen D- Mannitol-Gabe	21-Tage-Zyklus: 127,50 28-Tage-Zyklus: 97,50

		Tonschwellen- audiometrie	21-Tage-Zyklus: 276,08 28-Tage-Zyklus: 211,12
		Ambulante Betreuung 2h	21-Tage-Zyklus: 837,76 28-Tage-Zyklus: 640,64
		Röntgenaufnahmen des knöchernen Thorax und/oder seiner Teile	21-Tage-Zyklus: 172,04 28-Tage-Zyklus: 131,56
		Röntgenübersichtsaufna- hmen der Brustorgane	21-Tage-Zyklus: 276,08 28-Tage-Zyklus: 211,12
		EKG	0,00
		Duplex- Echokardiographie (Farbduplex)	21-Tage-Zyklus: 580,55 28-Tage-Zyklus: 443,95
		Antiemetische Prophylaxe: Ondansetron 16 mg oral und Dexamethason Tag 1-3 1x 8mg	21-Tage-Zyklus: 231,88 28-Tage-Zyklus: 177,32
		LDH	21-Tage-Zyklus: 4,25 28-Tage-Zyklus: 3,25
		Kreatinin, enzymatisch	20,80
		Endogene Kreatininclearance	41,60
		Cystatin C	504,40
		Harnstoff	13,00
		Harnsäure	13,00

		GOT	13,00
		GPT	13,00
		GLDH	20,80
		Gamma-GT	13,00
		Alkalische Phosphatase	13,00
		Bilirubin gesamt	13,00
		Calcium	13,00
		Natrium	13,00
		Kalium	13,00
		Magnesium	72,80
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	57,20
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	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	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfsaxe)	1.377,00
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	312,12
		Schwangerschaftsnachweis	1,30
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	57,20
		GOT	13,00
		GPT	13,00
		GLDH	20,80
		Gamma-GT	13,00
		Alkalische Phosphatase	13,00
		Bilirubin gesamt	13,00
		Kreatinin, enzymatisch	20,80
		Endogene Kreatininclearance	41,60
		Cystatin C	504,40
		Harnstoff	13,00
		Harnsäure	13,00
		Dexamethason: 20 mg oral	54,57
		Diphenhydramin: 50 mg IV	52,19
Cimetidin: 300mg IV	64,77		

Best-Supportive-Care	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	Nicht quantifizierbar
-----------------------------	--	-----------------------

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²⁰GSK, 2021)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dostarlimab Jemperli 50 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-	1. Jahr: 100.628,10	1. Jahr: 1.029,49	1. Jahr: 781,00	1. Jahr: 102.438,59
		Folgejahre: 100.628,10	Folgejahre: 842,31	Folgejahre: 639,00	Folgejahre: 102.109,41

	Defizienz (dMMR)/ hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Medroxyprogesteronacetat MPA Hexal	Erwachsene Patientinnen mit einem hormonabhängigen fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	712,63 – 1.934,10	1. Jahr: 1,30		1. Jahr: 713,93 - 1.935,40 Folgejahre: 712,63 - 1.934,10
Megestrolacetat Megestat 160 mg Tabletten	Erwachsene Patientinnen mit einem rezidivierenden, hoch differenzierten (G1/G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinom	2.839,25 – 11.325,95	1. Jahr: 1,30		1. Jahr: 2.840,55 - 11.327,25 Folgejahre: 2.839,25 - 11.325,95

Cisplatin Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Erwachsene Patientinnen mit metastasierend em und lokal rezidivierende m Endometriumk arzinomen	1. Jahr / Folgejahre: <u>21-Tage- Zyklus:</u> 1.494,64 – 3.529,88 oder 3.736,60 <u>28-Tage- Zyklus:</u> 1.142,96 - 2.731,12 oder 2.857,40	1. Jahr: <u>21-Tage- Zyklus:</u> 2.629,99 – 2.857,62 <u>28-Tage- Zyklus:</u> 2.210,91 – 2.384,98 Folgejahre: <u>21-Tage- Zyklus:</u> 2.628,69 – 2.856,32 <u>28-Tage- Zyklus:</u> 2.209,61 – 2.383,68	1. Jahr / Folgejahre: <u>21-Tage- Zyklus:</u> 1.377,00 <u>28-Tage- Zyklus:</u> 1.053,00	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
Doxorubicin Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschritten em oder rezidiviertem Endometriumk arzinom	1. Jahr / Folgejahre: 4.823,75 – 7.360,49	1. Jahr: 2.455,93 Folgejahre: 2.454,63	1. Jahr / Folgejahre: 1.377,00	1. Jahr: 8.656,68 - 11.193,42 Folgejahre: 8.655,38 - 11.192,12

Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin Cisplatin-Lösung Ribosepharm Doxorubicin Hexal 2 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	1. Jahr / Folgejahre: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 4.031,38 – 6.318,39 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 3.082,82 – 4.831,71	1. Jahr: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 3.894,79 – 4.122,42 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 3.178,11 – 3.352,18 Folgejahre: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 3.893,49 – 4.121,12 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 3.176,81 – 3.350,88	1. Jahr / Folgejahre: <u>21-Tage-Zyklus:</u> 1.377,00 <u>28-Tage-Zyklus:</u> 1.053,00	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
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Neocarbo 10 mg/ml Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platinbasierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt	1. Jahr / Folgejahre: 18.089,36 – 20.591,59	1. Jahr: 1.220,75 Folgejahre: 1.219,45	1. Jahr / Folgejahre: 1.377,00	1. Jahr: 20.687,11 – 23.189,34 Folgejahre: 20.685,81 – 23.188,04
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich			

	basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt	
--	---	--

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann aufgrund der Neuartigkeit von Dostarlimab zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Es ist zu erwarten, dass der Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels geringer sein wird als die in Kapitel 3.2.3. hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patienten gemäß Zulassung. Eine belastbare Quantifizierung ist allerdings nicht möglich.

Zusätzlich können folgende Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Dostarlimab innerhalb der Zielpopulation Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht behandelt werden (2GSK, 2021).

Es liegen keine belastbaren Informationen vor, um den Einfluss auf die Versorgungsanteile von Dostarlimab abzuschätzen.

Therapieabbrüche

In der Studie GARNET traten im Dostarlimab-Arm Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen nur in einem geringen Umfang auf. Bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (1. März 2020) brachen insgesamt 15 Patientinnen (11,9%) die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Allerdings waren die unerwünschten Ereignisse nur bei 5 Patientinnen (3,9%) mit der Studienmedikation assoziiert.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine belastbaren Informationen zu den Patientenpräferenzen von Patientinnen mit Endometriumkarzinom vor.

Versorgungsbereich

Dostarlimab kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden. Belastbare Aussagen zu den Anteilen der Versorgungsbereiche können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht getroffen werden, da noch keine Daten hierzu vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet im des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist hoch spezifisch und es gibt kaum belastbare Datenquellen. Dies spiegelt sich auch in breiten Konfidenzintervallen der abgeleiteten Zielpopulationsgröße und Jahresinzidenz in Modul 3.2.3 wider.

Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patientinnen mit Dostarlimab behandelt werden. Diese Annahme wird dadurch verstärkt, dass vor der Behandlung mit Dostarlimab der dMMR/MSI-H-Tumorstatus anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS bestimmt werden muss (GSK, 2021). Diese Untersuchung wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie noch nicht für jede Patientin im Anwendungsgebiet empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Basierend auf den obigen Ausführungen können keine belastbaren Aussagen bezüglich relevanter Änderungen in den Jahrestherapiekosten getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (LAUER-Taxe), den Fachinformationen, dem EBM-Katalog, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-057, Dostarlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenen dMMR / MSI-H Endometriumkarzinom. 2020 15.09.2020.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 03.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.
3. Hexal. Fachinformation MPA 250 mg HEXAL®, Tbl. 2020 27.08.2020. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/MPA-250-mg-HEXAL-Tbl_8627/fachinformation.
4. sobi, PharmaSwiss C˘ eská republika s.r.o. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. 2014 Nov 20214.
5. Ribosepharm. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 2018 04.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003529>.
6. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 mg 2020 01.06.2021. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Doxorubicin-HEXAL-2-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-10-mg_836224/fachinformation.

7. Hexal. Fachinformation Neocarbo® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2017 27.08.2020. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Neocarbo-10-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_981395/fachinformation.
8. Kabi, Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 04.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0 2018 26.10.2020. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
10. NKF, National Kidney Foundation. CKD-EPI Creatinine Equation 2009 04.05.2021. Available from: <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>.
11. Laborlexikon. Laborlexikon - Kreatinin im Serum 2021 04.05.2021. Available from: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/k/Kreatinin_Serum.htm.
12. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf 2020 18.10.2020. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Psychrembel, Psychrembel online. Dubois-Formel 2018 04.05.2021. Available from: <https://www.psychrembel.de/Dubois-Formel/K069K>.
14. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung 2018 09.09.2020. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
15. CGM Lauer, Lauer Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe 2021 02.06.2021. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
16. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen; DAV, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V 2013 02.11.2020. Available

from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.

17. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021 2021 21.04.2021. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.

18. Leitlinienprogramm Onkologie; DKG, Deutsche Krebsgesellschaft; DKH, Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL 2020 11.11.2020. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.

19. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen 2020 09.11.2020. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.

20. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten Jemperli. 2021 02.06.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Wirkstoff Dostarlimab des Arzneimittels Jemperli ist ein humanisierter monoklonaler *anti-programmed cell death protein-1* (PD-1)-Antikörper (Immunglobulin G4, IgG4).

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.

Die Angaben zu Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind der Fachinformation (Annex I des EPAR) für Jemperli entnommen (¹EMA, 2021).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays).

*IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*);

NGS = *next-generation sequencing*.

Dosierung

Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 der Fachinformation:**Dosierungsschema für Patientinnen, die mit JEMPERLI behandelt werden**

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1000 mg einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Dosierung Q6W fortsetzen
Woche	1	4	7	10	13	19	25	

3 Wochen zwischen Zyklus 4 und Zyklus 5

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungsanpassungen

Eine Dosis-Reduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein. Die für das Nebenwirkungsmanagement empfohlenen Anpassungen der Behandlung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In Abschnitt 4.4 werden detaillierte Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und infusionsbedingten Reaktionen gegeben.

Tabelle 2 der Fachinformation:**Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI**

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Kolitis	2 bis 3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Hepatitis	Grad 2 mit AST ^b oder ALT ^c > 3 und bis zu 5 × ULN ^d oder	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
	Gesamtbilirubin > 1,5 und bis zu 3 × ULN	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaft beenden (siehe Ausnahme unten) ^e .
Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM)	3 bis 4 (Hyperglykämie)	Behandlung unterbrechen. Behandlung bei angemessen behandelten, klinisch und metabolisch stabilen Patientinnen wieder aufnehmen.
Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz	2 bis 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht. Im Falle eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung während einer adäquaten Hormontherapie, die Behandlung dauerhaft beenden.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	3 bis 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.
Pneumonitis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht. Falls Grad 2 erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 bis 4	Dauerhaft beenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Nephritis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.
	3 bis 4	Dauerhaft beenden.
Immunvermittelter Hautausschlag	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Myokarditis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Sarkoidose, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Reaktion)	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 bis 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Wiederauftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen nach dem Abklingen zu \leq Grad 1 (außer bei Pneumonitis, siehe oben)	3 bis 4	Dauerhaft beenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Andere Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Infusionsbedingte Reaktionen	2	Behandlung unterbrechen. Bei Abklingen innerhalb von 1 Stunde nach Beendigung kann die Infusion bei 50 % der anfänglichen Infusionsrate erneut begonnen werden. Ein erneuter Beginn der Infusion ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen. Falls Grad 2 mit adäquater Prämedikation erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 bis 4	Dauerhaft beenden.

^a Die Toxizität wird auf Basis der Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute (CTCAE) Version 5.0 klassifiziert.

^b AST = Aspartat-Aminotransferase

^c ALT = Alanin-Aminotransferase

^d ULN = *upper limit of normal* (obere Normgrenze)

^e Bei Patientinnen mit Lebermetastasen, die die Behandlung mit einer Grad 2-Erhöhung der AST oder ALT beginnen, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn AST oder ALT für mindestens 1 Woche um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baseline erhöht ist.

Patientenkarte

Alle Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über die Patientenkarte informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immun vermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Der Arzt stellt jeder Patientin eine Patientenkarte zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für Patientinnen im Alter von 65 Jahren oder älter wird keine Dosierungsanpassung empfohlen.

Über die Anwendung von JEMPERLI bei Patientinnen im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEMPERLI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

JEMPERLI darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. JEMPERLI sollte als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 [der Fachinformation].

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kapitel 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Patienten und Patientinnen, die mit Antikörpern behandelt werden, die den Signalweg des *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1) blockieren, einschließlich Dostarlimab, können immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, die

schwerwiegend oder tödlich sein können. Die immunvermittelten Nebenwirkungen treten meistens während der Behandlung mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern auf. Es können allerdings auch Symptome nach Ende der Behandlung auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt umfassen nicht alle möglichen schwerwiegenden und tödlichen immunvermittelten Reaktionen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen ist wichtig, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zu gewährleisten. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Klinische Chemie, einschließlich Lebertests und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Dostarlimab unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie verabreicht werden (siehe unten und Abschnitt 4.2). Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide beginnen und für 1 Monat oder länger fortgesetzt werden. Basierend auf begrenzten Daten aus klinischen Studien mit Patientinnen, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit der Anwendung von Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva in Erwägung gezogen werden. Bei Endokrinopathien sollte eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden, wenn dies gerechtfertigt ist.

Die Behandlung mit Dostarlimab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert sind, und wenn in Tabelle 2 nicht anders angegeben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurde Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwacht werden. Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Kolitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Durchfallmitteln und Kortikosteroiden behandelt

werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Hepatitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyroiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1 und Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Hypothyreose und Hyperthyreose

Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyroiditis) traten bei Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Dabei kann auf eine Hyperthyreose eine Hypothyreose folgen. Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden. Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyroiditis) sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Die Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Im Falle symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patientinnen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Dostarlimab kann immunvermittelte Nephritis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelter Hautausschlag

Bei Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurden immunvermittelte Hautausschläge, einschließlich Pemphigoid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlägen überwacht werden. Immunvermittelte Hautausschläge sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Patientinnen, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Die Anwendung von Dostarlimab sollte nur mit Vorsicht für Patientinnen erwogen werden, die

zuvor mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Hautreaktion hatten.

Immunvermittelte Arthralgie

Eine immunvermittelte Arthralgie wurde bei Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Arthralgie überwacht werden. Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dostarlimab können andere mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich potenziell schwerwiegender Ereignisse (z. B. Myositis, Myokarditis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie [einschließlich Guillain-Barré-Syndrom], Sarkoidose). Die bei weniger als 1 % der Patientinnen, die in klinischen Studien mit einer Dostarlimab-Monotherapie behandelt wurden, berichteten immunvermittelten Nebenwirkungen mit klinischer Signifikanz umfassen autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis und diabetische Ketoazidose. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht und wie in Abschnitt 4.2 beschrieben behandelt werden. Die Abstoßung eines soliden Organtransplantats wurde bei Patientinnen berichtet, die mit zugelassenen PD-1-Inhibitoren behandelt wurden. Eine Behandlung mit Dostarlimab kann das Risiko der Abstoßung von soliden Organtransplantaten erhöhen. Für diese Patientinnen sollte der Nutzen einer Behandlung mit Dostarlimab gegenüber dem Risiko einer möglichen Organtransplantatabstoßung abgewogen werden.

Bei Patientinnen, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, können tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen hyperakute Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach intensitätsreduziertem Schema zur Konditionierung sowie Fiebersyndrom, das eine Steroidbehandlung erfordert (ohne bekannte infektiöse Ursache). Diese Komplikationen können trotz Interventionstherapie zwischen PD-1/PD-L1-Blockade und allogener HSZT auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Dostarlimab kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patientinnen mit folgendem Status wurden von der GARNET-Studie ausgeschlossen: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Score bei Baseline ≥ 2 ; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis; andere Malignome innerhalb der letzten 2 Jahre; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; aktive HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Therapie, ausgenommen Ersatztherapie, erforderte; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 14 Tagen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei monoklonalen Antikörpern (*monoclonal antibodies*, mAb) wie Dostarlimab handelt es sich nicht um Substrate für Cytochrom P450 oder Wirkstoff-Transporter. Dostarlimab ist kein Zytokin und wahrscheinlich kein Zytokin-Modulator. Zudem wird keine pharmakokinetische (PK) Interaktion von Dostarlimab mit kleinmolekularen Wirkstoffen erwartet. Es gibt keine Nachweise einer Wechselwirkung durch eine nicht-spezifische Clearance des Lysosom-Abbaus für Antikörper.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Es besteht ein Risiko im Zusammenhang mit der Verabreichung von Dostarlimab an Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dostarlimab und für 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Dostarlimab bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Dostarlimab schädliche pharmakologische Wirkungen beim Fötus hervorrufen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktion und Entwicklung mit Dostarlimab durchgeführt. Die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs kann jedoch zu einem erhöhten Risiko für immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus und damit zum fetalen Tod führen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline G4 (IgG4) die Plazenta

passieren; daher besteht bei Dostarlimab als IgG4 die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird.

Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dostarlimab/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

JEMPERLI soll während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen soll für mindestens 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis vermieden werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dostarlimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

JEMPERLI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Zubereitung/Verdünnung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Dostarlimab ist eine leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.

Für die 500-mg-Dosis 10 ml Dostarlimab aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen.

Für die 1000-mg-Dosis 10 ml Dostarlimab aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen.

Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Schwenken mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln. Nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche verwerfen.

Aufbewahrung

Bis zum Zeitpunkt der Zubereitung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Lösung unter folgenden Bedingungen aufbewahren:

- Bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 6 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion.
- Gekühlt bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen.

Verabreichung

JEMPERLI sollte von einem Arzt als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIB des European Public Assessment Report (EPAR) (EMA, 2021) ist Jemperli ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In Kapitel 4.2 der Fachinformation (Annex I des EPAR) (EMA, 2021) wird angegeben, dass die Therapie von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden soll.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang IID des EPAR (EMA, 2021) sind folgende Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels vorgesehen:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von JEMPERLI (Dostarlimab) in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms vereinbaren.

Das Schulungsprogramm soll das Bewusstsein der Patientinnen für die Anzeichen und Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Dostarlimab-Behandlung erhöhen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen JEMPERLI in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen erwartet wird, dass sie JEMPERLI verschreiben, das folgende Schulungspaket erhalten:

- Patientenkarte.

Die **Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Beschreibung der Hauptanzeichen und -symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen.
- Dass es wichtig ist, den behandelnden Arzt/das medizinische Fachpersonal unverzüglich zu informieren, wenn Symptome auftreten oder sich verschlimmern und sich nicht selbst zu behandeln.
- Dass es wichtig ist, die Patientenkarte jederzeit mit sich zu führen und sie bei allen ärztlichen Untersuchungen dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen, bei dem es sich nicht um den verschreibenden Arzt handelt (z. B. medizinisches Fachpersonal der Notaufnahme).
- Die Kontaktdaten des JEMPERLI verschreibenden Arztes und einen Warnhinweis für jedes medizinische Fachpersonal, einschließlich für Notfälle, dass die Patientin JEMPERLI erhält.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind in der tabellarischen Zusammenfassung der „Risk Minimisation Measures“ in Part V des EU-Risk-Management-Plans (²EMA, 2021) beschrieben.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Myositis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen)	<p>Die Fachinformation von Jemperli (Dostarlimab) beschreibt diese immunvermittelten Nebenwirkungen in den Abschnitten 4.2 (Dosierung), 4.4 (Warnhinweise) und 4.8 (Nebenwirkungen), die Gebrauchsinformation in den Abschnitten 2 und 4.</p> <p>Empfohlenen Anpassungen der Behandlung werden im Abschnitt 4.2 (Dosierung) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Anleitungen zur Bewertung der Symptome, Anpassungen der Behandlung und Maßnahmen werden im Abschnitt 4.4 (Warnhinweise) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Die Therapie wird von Fachärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht.</p>	<p>Patientenkarte</p> <p>Die Patientenkarte informiert die Patienten 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.</p> <p>Die Patienten 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 Jemperli verschreibenden Arztes.</p>
Infusionsbedingte Reaktionen	<p>Die Fachinformation von Jemperli (Dostarlimab) beschreibt mögliche infusionsbedingte Reaktionen in den Abschnitten 4.2 (Dosierung), 4.4 (Warnhinweise) und 4.8 (Nebenwirkungen), die Gebrauchsinformation in den Abschnitten 2 und 4.</p> <p>Empfohlenen Anpassungen der Behandlung werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung) und</p>	

	4.4 (Warnhinweise) der Fachinformation beschrieben. Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Die Therapie wird von Fachärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht.	
Langzeitsicherheit	Keine	Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Die Therapie wird von Fachärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf:

- Annex I-IV des EPAR für Jemperli, Stand April 2021
- dem EU-Risk-Management-Plan Version 1.1 für Jemperli, Stand April 2021

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, European Medicines Agency. EPAR Annex I-IV Jemperli. 2021 07.04.2021.
2. EMA, European Medicines Agency. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Dostarlimab. 2021 12.04.2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	dMMR/MSI-H Status	„Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays). *IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chainreaction); NGS = next-generation sequencing.“ (¹ GSK, 2021, Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Infusion, Dauer mind. 30 Minuten	„JEMPERLI sollte von einem Arzt als intravenöse Infusion	ja

		mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.“ (¹GSK, 2021, Seite 8, Abschnitt 6.6)	
3	Untersuchung auf immunvermittelte Nebenwirkungen	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Klinische Chemie, einschließlich Lebertests und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.“ (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
4	Röntgenverfahren bei Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis	„Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
4	Leberfunktionstest zur Abklärung einer immunvermittelten Hepatitis	Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch	ja

		Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	
5	Schilddrüsenfunktionstests zur Abklärung einer Hypothyreose oder Hyperthyreose	„Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden.“ (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
6	Untersuchung auf Nebenniereninsuffizienz	„Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
	Nierenfunktionstest (Nephritis)	Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
7	Abklärung einer immunvermittelten Arthralgie	„Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden.“ (¹GSK, 2021, Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
8	Schwangerschaftsnachweise	„Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“ (¹GSK,	ja

		2021, Seite 4, Abschnitt 4.6)	
--	--	-------------------------------	--

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-19 basieren auf den Angaben der Fachinformation von Jemperli® vom April 2021 (¹GSK, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

dMMR/MSI-H Status

JEMPERLI 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 (¹GSK, 2021). Vor der Behandlung muss der dMMR/MSI-H-Tumorstatus anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie Immunhistochemie (IHC), Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) oder next-generation-sequencing (NGS) bestimmt werden (Tabelle 3-19 Nr. 1 „dMMR/MSI-H Status“).

Der Nachweis von dMMR/MSI-H ist im aktuell gültigen EBM nicht ausreichend abgebildet

Die ESGO/ESTRO/ESP Leitlinie nennt IHC als die bevorzugte Methode für den Nachweis von dMMR. Für den Nachweis von dMMR muss die Expression der vier MMR-Proteine MLH1, PMS2, MSH6 und MSH2 untersucht werden (²Concin, et al., 2021). Grundsätzlich kann die Untersuchung von Tumormaterial mittels IHC über die Ziffer 19320 („Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens“) abgerechnet werden. Für die Abrechnung gelten jedoch gewisse Einschränkungen. So kann beispielsweise die Ziffer 19320 nicht neben der Untersuchung des HER2-Rezeptors (EBM Ziffer 19322) und je Material höchstens 5 mal abgerechnet werden. Vor diesem Hintergrund besteht Anpassungsbedarf im EBM.

Das Vorliegen von MSI-H kann laut Fachinformation mittels PCR oder NGS erfolgen (¹GSK, 2021). Derzeit ist die Untersuchung auf MSI-H mittels PCR im EBM-Katalog über die Ziffer 19426 abgebildet. Im Krankheitsfall kann die Untersuchung einmalig über die Ziffer 19426 („Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial“) abgerechnet werden. Da eine Mikrosatelliteninstabilität auch im Krankheitsverlauf entstehen kann, muss die Untersuchung im Falle eines Rezidivs auch nochmals abrechenbar sein, um eine mögliche Indikation für Dostarlimab abklären zu können. Hinzu kommt, dass die Ziffer 19426 nicht

neben der Ziffer 11432 abgerechnet werden kann („Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - Untersuchung wenn kein Tumormaterial vorliegt“). Vor diesem Hintergrund besteht auch hier Anpassungsbedarf im EBM.

Die Untersuchung auf MSI-H mittels NGS kann prinzipiell über die Ziffer 19453 („Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften“) bzw. 19424 („Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften“) des EBM abgebildet werden.

Über den genannten Anpassungsbedarf hinaus, ist zu prüfen ob die Untersuchung des Tumormaterials auf dMMR/MSI-H anhand von IHC, PCR oder NGS zur Indikationsabklärung für Dostarlimab bzw. eines Immun-Checkpointinhibitors eine sinnvolle Ergänzung des EBM darstellen könnte.

Insgesamt empfiehlt GSK, zur gesicherten Anwendung von Dostarlimab im Anwendungsgebiet, eine Anpassung des EBM-Katalogs.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-19 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 2. Quartal 2021 geprüft (³KBV, 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Die Arbeits- und Prozessschritte zur Diagnostik von MSI-H mittels PCR oder NGS, sowie von dMMR mittels IHC mit dem Zweck der Therapieplanung, unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die über die jeweilige Ziffer des EBM abgebildet werden können. Es besteht jedoch Änderungsbedarf aufgrund der aktuellen Abrechnungsbestimmungen.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 03.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.

2. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021; 31(1).

3. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021 2021 21.04.2021. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.