

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	47
4.2.1 Fragestellung	47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	51
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	62
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	63
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	65
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	65
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	66
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	88
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	89
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	91
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	94
4.3.1.3.1 Endpunkt xxx> – RCT.....	95
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	99
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	101

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	102
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	102
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	102
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	102
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	103
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	105
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	106
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	106
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	107
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	107
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	109
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	109
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.2	Studien des pharmazeutischen Untemehmers.....	110
4.3.2.3.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	110
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	113
4.3.2.3.5	Studien aus der Suche auf der G-BA Seite	116
4.3.2.3.6	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
4.3.2.3.7	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	120
4.3.2.3.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	121
4.3.2.3.7.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	143
4.3.2.3.8	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.8.1	Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	147
4.3.2.3.8.2	Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.8.3	Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.8.4	Endpunkt: EQ-5D-5L-VAS weitere Untersuchungen	232
4.3.2.3.8.5	Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	236
4.3.2.3.8.6	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen.....	265
4.3.2.3.8.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	277
4.3.2.3.9	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	282
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	284
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	284
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	286

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	290
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	291
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	291
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	291
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	292
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	292
4.6	Referenzliste.....	293
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		302
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		314
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		318
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		328
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		370
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		427
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen		478

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht Datenquellen.....	32
Tabelle 4-2: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	34
Tabelle 4-3: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit englischem Register.....	39
Tabelle 4-4: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit aggregierten Studiendaten aus McMeekin, Rubinstein, Mazgani, Julius und Makker— Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	40
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte	49
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 51	
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	53
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen zur Abbildung der ZVT	55
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	100
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	101
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	103
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	103
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	104
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	104
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	105
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	107
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	107
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	108
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	110
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit ZVT-Medikation.....	115
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit der ZVT	116
Tabelle 4-39: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Studienpool –Durchgeführte indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden.....	123

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Real-World Evidence Studie zum Vergleich der GARNET mit dem englischen Register	129
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden.....	131
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen zum indirekten Vergleich mit Real-World Evidence.....	132
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden	132
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Kohorten des UK Registers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Ebene der Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	145
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen indirekten Vergleichen.....	146
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Mortalität /Gesamtüberleben (OS).....	147
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) - Vergleiche	148
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität/Gesamtüberleben-Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	152
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET	153
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET	153
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC	155
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC	156
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin.....	159
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin	160
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker.....	161

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker.....	162
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Julius	165
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Julius	166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein.....	168
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein.....	169
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani.....	171
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani.....	172
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich zum englischen Register aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 1, Base Case)..	175
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich mit englischem Register aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 2, ECOG ≤ 1)...	179
Tabelle 4-74: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS)	183
Tabelle 4-75: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben - Vergleiche.....	185
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben - Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	188
Tabelle 4-78: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET	188
Tabelle 4-79: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC.....	191
Tabelle 4-80: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC	192
Tabelle 4-81: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin.....	195
Tabelle 4-82: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker.....	195
Tabelle 4-83: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker	197
Tabelle 4-84: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Julius.....	199
Tabelle 4-85: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein	200

Tabelle 4-86: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein.....	201
Tabelle 4-87: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani.....	203
Tabelle 4-88: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani.....	205
Tabelle 4-89: Operationalisierung von Objektive Ansprechrates (ORR).....	208
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Objektive Ansprechrates (ORR) - Vergleiche.....	209
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrates (ORR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff.....	213
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	214
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	215
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	217
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC.....	218
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC.....	219
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC (matched population).....	219
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen - GARNET vs. ZoptEC	220
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Objektive Responderates nach irRECIST (irORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin.....	222
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) nach irRECIST (irORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin.....	223
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker.....	224
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker.....	225
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein.....	227
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Objektive Responderates (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein	227

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani.....	229
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani	230
Tabelle 4-108: Operationalisierung von EQ-5D-5L-VAS	232
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L (European Quality of Life – 5-Dimension 5-Levels questionnaire) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-110: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	233
Tabelle 4-111: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen für End of Treatment und MCID=15 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	235
Tabelle 4-112: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30.....	236
Tabelle 4-113: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30- Zeit bis zur Verschlechterung Vergleiche.....	236
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff.....	238
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	239
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET	240
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC.....	243
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET	243
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC.....	246
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC.....	248
Tabelle 4-122: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	265
Tabelle 4-123: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - Vergleiche	267
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff.....	268
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET.....	269
Tabelle 4-127: Ergebnisse für behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC.....	270
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC.....	271
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Studienabbruch wegen behandlungsbezogenen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC..	271
Tabelle 4-130: Ergebnisse für UEs CTCAE Grad ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC.....	272
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - McMeekin.....	273
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin.....	274
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Studienabbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin.....	275
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - Julius.....	276
Tabelle 4-135: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Vergleich Dostarlimab vs. ZVT.....	278
Tabelle 4-136: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen – Vergleich Dostarlimab vs. ZVT	279
Tabelle 4-137 Subgruppenergebnisse für PFS und EORTC QLQ-C30- Zeit bis zur Verschlechterung (GARNET vs. ZoptEC) mit signifikanten Interaktionstermen.....	281
Tabelle 4-138: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	283
Tabelle 4-139: Studienpool –Durchgeführte indirekte Vergleiche.....	284
Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	290
Tabelle 4-141: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	303
Tabelle 4-142: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ..	304
Tabelle 4-143: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	305
Tabelle 4-144: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	306
Tabelle 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	306

Tabelle 4-146: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	307
Tabelle 4-147: Suchstrategie in ICTRP nach RCT.....	314
Tabelle 4-148: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT.....	315
Tabelle 4-149: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT.....	315
Tabelle 4-150: Suchstrategie in ICTRP nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	316
Tabelle 4-151: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff.....	316
Tabelle 4-152: Suchstrategie in EU-CTR nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	316
Tabelle 4-153: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT.....	319
Tabelle 4-154: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff	320
Tabelle 4-155: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen zur ZVT	321
Tabelle 4-156 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT.....	328
Tabelle 4-157 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT.....	330
Tabelle 4-158 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	331
Tabelle 4-159 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen	335
Tabelle 4-160 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....	337
Tabelle 4-161 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen.....	338
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GARNET (4010-01-00) nach TREND.....	370
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZoptEC	381
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik der IXAMPLE2 [McMeekin],	395
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Rubinstein et al. nach TREND:.....	402
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Makker et al. (2013) nach TREND.....	405
Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Julius et al. (2013) nach TREND.....	409

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazgani et al. (2008) nach TREND.....	413
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 217216 nach STROBE.....	417
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 4010-01-001 (GARNET).....	428
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZoptEC.....	436
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McMeekin.....	443
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rubinstein	449
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Julius.....	454
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Makker.....	460
Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazgani	465

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	99
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT.....	113
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben - GARNET. Relevante Gesamtgruppe: „dMMR oder MMR-unk/MSI-H“, Quelle: (⁶⁶ Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.5.1a)	154
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – ZoptEC, Quelle: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Abbildung 14.2.1).....	156
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW (Quelle:(³³ GSK, 2021, Abbildung 2)....	158
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation von McMeekin et al. 2015 (Quelle: ² McMeekin, et al., 2015, Abbildung 2).....	159
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel oder Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	161
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Makker et al. 2013, (Quelle: ⁶ Makker, et al., 2013, Abbildung 2).....	162
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	164
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für Gesamtüberleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung), Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	164
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Startdosis aus der Publikation Julius et al. 2013, Quelle: (³ Julius, et al., 2013, Abbildung 1).....	166
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Pegyliertes liposomales Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 13).....	167
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Rubinstein et al. 2019, Quelle: (⁵ Rubinstein, et al., 2019, Abbildung 2)	168
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 16)	170

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	170
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Mazgani et al. 2008, Quelle: (⁴ Mazgani, et al., 2008, Abbildung 2).....	172
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 23)	174
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben (Endometrioid Subgruppe), Quelle: (³⁶ GSK, 2021, S. 184).....	174
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 1, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.1).....	176
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 2, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.1).....	177
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 3, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.1).....	178
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 1, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.2).....	180
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 2, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.2).....	181
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 3, Quelle: (⁷ ICON, 2021, Abbildung 3.2).....	182
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (nach RECIST) - GARNET. Relevante Gesamtgruppe: dMMR oder MMR-unk/MSI-H. Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.1a).....	190
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (nach irRECIST) - GARNET, Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Abbildung 10).....	190
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben – ZoptEC. Quelle: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Abbildung 14.2.5).....	192
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁰ GSK, 2021, Abbildung 2).....	194
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Makker et al. 2013, Quelle: (⁶ Makker, et al., 2013, Abbildung 1)	196

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021)...	198
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für progressionsfreies Überleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung), Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	198
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Rubinstein et al. 2019, Quelle: (⁵ Rubinstein, et al., 2019, Abbildung 1).....	201
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	202
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben (reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)), Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	203
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Mazgani et al. 2008, Quelle: (⁴ Mazgani, et al., 2008, Abbildung 1).....	204
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶ GSK, 2021).....	206
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben (Subgruppe Endometrioid), Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 27).....	206
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab für Dauer des Ansprechens (DOR) nach RECIST, Relevante Gesamtgruppe: „dMMR oder MMR-unk/MSI-H“, Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.3a).....	216
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab für Dauer des Ansprechens (irDOR) nach irRECIST, Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Abbildung 6).....	217
Abbildung 4-42: Verlauf EQ-5D-VAS Veränderung zu Baseline, Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Abbildung 12).....	234
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 2).....	247
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – kognitive Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 4).....	255
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – emotionale Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 6).....	256
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – physikalische Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem	

stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 8).....	256
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Rollenfunktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 10)	257
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – soziale Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 12)	258
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Erschöpfung) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 14).....	258
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 16).....	259
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Schmerzen) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 18).....	260
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Dyspnoe) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 20).....	260
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Schlaflosigkeit) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 22).....	261
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Appetitverlust) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 24).....	262
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Verstopfung) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem	

stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 26).....	262
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Diarrhö) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 28).....	263
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Abbildung 30).....	264
Abbildung 4-58: Flow-Chart der Studie GARNET.....	381
Abbildung 4-59: Flow-Chart der Studie ZoptEC	395
Abbildung 4-60: Flow-Chart der Studie IXAMPLE2.....	402

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest
AFT	Accelerated Failure Time
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AUC _{ss}	Area Under the Curve at steady state
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care
CAS	Cancer Analysis System
CBR	Clinical Benefit Rate (klinische Verbesserungsrate)
CL	Clearance
C _{max}	Maximale beobachtete Plasmakonzentration
C _{max, ss}	Maximale beobachtete Plasmakonzentration zum Steady-State-Zustand
C _{min}	Minimale beobachtete Plasmakonzentration
C _{min, ss}	Minimale beobachtete Plasmakonzentration zum Steady-State-Zustand
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response
cRO	conventional Receptor Occupancy
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

dl /dL	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DSMB	Data Safety and Monitoring Board
EC	Endometriumkarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer Module
EOT	End of Treatment
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Mit Formalin fixiert, in Paraffin eingelagert
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GSK	GlaxoSmithKline
HDI	Health Data Insight
HES	Hospital Episode Statistics
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
irCR	immune-related Complete Response (Immunvermitteltes komplettes Ansprechen)
irDCR	immune-related disease control rate (Immunvermittelte Krankheitskontrollrate)
irDOR	immune-related duration of response (Immunvermittelte Ansprechdauer)
irORR	immune-related objective response rate (Immunvermittelte Objektive Ansprechrage)
irPD	immune-related Progressive disease (Immunvermittelte Krankheitsprogression)
irPFS	immune-related progression-free survival (Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben)
irPR	immune-related Partial Response (Immunvermitteltes partielles Ansprechen)
irRECIST	immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
irUE	Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis
ITT	Intention to treat
i.v. / IV	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l / L	Liter
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied)
Min	Minimum

mITT	modified Intention To Treat
ml /mL	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MSS	Mikrosatellitenstabil
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NB	Nicht berichtet
NCARDS	National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTC	Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute
NCRAS	National Cancer Registry Analysis System
NDRS	National Disease Registration Service
NED	Nicht evaluierbare Erkrankung
NGS	Next Generation Sequencing
NHS	National Health Service
NZ	Nicht zutreffend
ONS	Office for National Statistics
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PHE	Public Health England

PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
POLE	Polymerase
PP	Per Protokoll
PPE	Palmar-plantare Erythrodysesthesie
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome
PRSD	non-CR/non-PD
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q	Quartal
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP2D	Recommended Phase 2 Dose
RR	Relatives Risiko
RTDS	National Radiotherapy Dataset
RWE	Real-World-Evidence
SACT	Systemic Anti-Cancer Therapy
SAS	Statistical Analysis System
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOPs	Standard Operating Procedures
StD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TILs	Tumorinfiltrierende Lymphozyten (Tumor Infiltrating Lymphocytes)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Time to Treatment Discontinuation (Zeit bis zum Behandlungsabbruch)
TTNT	Time To Next Treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung)
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normbereichsgrenze)
uPD	unequivocal Progressive Disease
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
vs	versus
V _z	Verteilungsvolumen
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

Im folgenden Ergebnisteil werden zur vereinfachten Darstellung Studien, bei denen eine Publikation als Primärquelle für die Darstellung im Dossier herangezogen wird, nach dessen Ersteller benannt.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Zusammenfassung

Für das Anwendungsgebiet von Dostarlimab hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine *Therapie nach Maßgabe des Arztes* als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Dazu 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, Doxorubicin, Cisplatin + Doxorubicin, Carboplatin + Paclitaxel
- sowie eine Best Supportive Care (BSC) alleine

Da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie GARNET um eine einarmige, also unkontrollierte Studie handelte, mussten weitere Datenquellen herangezogen werden, um einen Vergleich von Dostarlimab zur ZVT zu ermöglichen.

Mithilfe von systematischen Recherchen und weiterführenden Bemühungen wurden insgesamt 7 relevante Datenquellen identifiziert und für den Vergleich zwischen Dostarlimab und der ZVT wie folgt herangezogen:

- 1) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin – auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) aus der GARNET-Studie und IPD aus dem Kontrollarm der randomisierten kontrollierten klinischen Studie ZoptEC (AEZS-108-050). (¹Aetema Zentaris, 2017)
- 2) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin/Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Daten aus dem Kontrollarm einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (²McMeekin, et al., 2015)
- 3) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (³Julius, et al., 2013)
- 4) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (⁴Mazgani, et al., 2008)
- 5) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (⁵Rubinstein, et al., 2019)

- 6) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin, – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (⁶Makker, et al., 2013)
- 7) Vergleich von Dostarlimab mit der in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von englischen Registerdaten

Der Vergleich auf Basis der individuellen Patientendaten der GARNET und der ZoptEC-Studie bietet aus Sicht von GSK das höchstmögliche Evidenzlevel, da eine maximale Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen hinsichtlich der Patientencharakteristika durch eine Adjustierung mittels der etablierten IPTW-Methodik (Inverse Probability of Treatment Weighting) erreicht wird. Die zur Adjustierung notwendige Selektion und Gewichtung von Patientendaten wird in beiden Populationen gleichermaßen auf IPD-Ebene durchgeführt und berücksichtigt dabei die Heterogenität zwischen den Studien und den einzelnen Patienten.

Für die Vergleiche auf Basis der individuellen Patientendaten der GARNET-Studie und publizierten Studiendaten wird ebenfalls eine etablierte Methodik (MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendet mit der für die Unterschiede zwischen den Datenquellen adjustiert wird. Durch diese Methodik und weitere Maßnahmen, wie z.B. Selektion von vergleichbaren Patienten aus der GARNET-Studie wird sichergestellt, dass maximale Homogenität für den Vergleich erreicht wird und das Verzerrungspotenzial dadurch minimiert wird.

Der Vergleich auf Basis der individuellen Patientendaten der GARNET-Studie und den englischen Krebsregisterdaten wurde analog zu den Vergleichen mit publizierten Studiendaten mittels MAIC-Methodik durchgeführt. Der Vergleich von Dostarlimab mit englischen Krebsregisterdaten deckt nicht nur alle vom G-BA als zweckmäßig erachteten systemischen Chemotherapien ab, sondern berücksichtigt auch individuell angepasste Therapieoptionen und Kombinationen. GSK geht davon aus, dass der Vergleich mit dem englischen Krebsregister, welches die Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet in ihrer Gesamtheit widerspiegelt, ebenfalls die ZVT-Komponente BSC abdeckt. Die Registerdaten stammen aus dem National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) und berücksichtigen den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2018 (⁷ICON, 2021). Die Datenqualität des englischen Registers ist sehr hoch und erfüllt die wesentlichen IQWiG-Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahe Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln (⁸IQWiG, 2020)

Aus Sicht von GSK sind die o.g. Datenquellen somit geeignet, um belastbare Aussagen zum Vergleich von Dostarlimab zur ZVT auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu treffen.

Während für die ZVT-relevanten systemischen Chemotherapien einige Studien identifiziert werden konnten, die sich für einen indirekten Vergleich eignen, konnten für die aus Sicht des G-BA ebenfalls relevanten endokrinen Therapien keine entsprechenden Studien identifiziert werden.

Aus der Sicht von GSK ist der Vergleich zwischen Dostarlimab und Doxorubicin besonders stark zu gewichten. In allen vorliegenden Studien zur Versorgungsrealität war Doxorubicin die am häufigsten verwendete Substanz mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet. 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 (⁹León-Castillo, et al., 2020). Insgesamt sind die ZVT-relevanten systemischen Chemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Cisplatin + Doxorubicin, Carboplatin + Paclitaxel) aber Bestandteil von 54,7-76,6% der beobachteten Therapieregime in Deutschland (¹⁰Mevius, et al., 2021).

Die endokrinen Therapien sind im Vergleich zu den systemischen Chemotherapien von geringerer Relevanz. Gründe dafür sind mangelnde Evidenz zur Wirksamkeit und eine rezeptorabhängige Ansprechrate und auch rezeptorabhängige Zulassung. Generell sind endokrine Therapien eher zur palliativen Therapie empfohlen. Die mangelnde Evidenz zur Wirksamkeit von endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet wird auch in den Leitlinien angeführt. Der Konsens in der deutschen S3-Leitlinie lautet, dass es keine Daten gibt, die zeigen, dass eine endokrine Therapie gegenüber einer anderen Therapie oder BSC zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate führt (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Darüber hinaus gibt es erste Hinweise darauf, dass gerade Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) signifikant schlechter auf endokrine Therapien ansprechen (¹²Chung, et al., 2021). Ein Blick auf die verfügbaren Versorgungsdaten zeigt, dass die endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet im Vergleich zu den systemischen Chemotherapien eine geringfügige Rolle spielen (¹⁰Mevius, et al., 2021).

Für die dargestellten indirekten Vergleiche konnte der dMMR/MSI-H-Status der Patientinnen nicht berücksichtigt werden. Der dMMR/MSI-H-Status wurde bisher in Studien nur selten bestimmt. Gleichmaßen wurde der dMMR/MSI-H-Status in der Versorgung nicht routinemäßig erhoben (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; ¹³Concin, et al., 2021). Aus diesem Grund umfassen die von GSK für die Vergleiche genutzten Daten auch keine Informationen zum dMMR/MSI-H-Status. Basierend auf den verfügbaren Übersichtsarbeiten wird jedoch mit Blick auf den prognostischen Wert des Biomarkers, wenn überhaupt, eine Unterschätzung des positiven Effekts von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit erwartet (¹⁴Diaz-Padilla, et al., 2013; ¹⁵Fiecon, 2020; ¹⁶Mathews, et al., 2019). Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.1 gegeben.

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

Beim patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in fast allen untersuchten Vergleichen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab. Das Mortalitätsrisiko wird insbesondere beim Vergleich zu Doxorubicin um mindestens 59% reduziert – die entsprechenden Hazard Ratios liegen zwischen 0,18 und 0,41. Die mediane Überlebenszeit unter Doxorubicin lag in der ZoptEC Studie bei ca. 11 Monaten, während in der GARNET-Studie für Dostarlimab noch kein medianes Überleben erreicht wurde, da zum

Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch mehr als 50% der Patientinnen lebten. Unter Zugrundelegung von konservativen Annahmen bezüglich des OS-Therapieeffektes ist davon auszugehen, dass dieser bei mindestens 18 Monaten liegt. Somit liegt die Überlebensverlängerung durch Dostarlimab im Vergleich zu Doxorubicin bei mindestens 7 Monaten.

Ein ähnlicher Effekt von Dostarlimab auf das Gesamtüberleben zeigt sich im Vergleich mit den Krebsregisterdaten. Das mediane Überleben im Krebsregister lag bei etwa 10 Monaten. Im Vergleich mit den GARNET-Daten zeigt sich mit Dostarlimab eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 48% bis 69%.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich im Vergleich zu Doxorubicin beim Endpunkt „schwere Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) ein signifikanter Vorteil von Dostarlimab, mit einer Reduktion der Häufigkeit von 77% unter Doxorubicin auf 49% unter Dostarlimab (RR: 0,63 95% KI (0,507; 0,793), $p < 0,0001$). Bei den anderen Nebenwirkungsendpunkten, für die ein Vergleich möglich war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab und Doxorubicin.

Die objektive Ansprechrates (ORR) in der GARNET-Studie lag bei 44% (ORR=0,44; 95%-KI: [0,34; 0,53]). Im Vergleich mit den Daten der ZoptEC Studie (Doxorubicin, ORR=0,14; 95%-KI: [0,10; 0,19]) war die objektive Ansprechrates bei einer Behandlung mit Dostarlimab erheblich höher (OR=0,189; 95%-KI [0,108; 0,330]; $p < 0,0001$). Die Dauer des Ansprechens (DOR) unter Dostarlimab war im Vergleich zu einer Behandlung mit Doxorubicin beträchtlich länger (HR = 0,044; 95%-KI [0,010; 0,197]). Das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Dostarlimab in der GARNET Studie, war im Vergleich zum PFS unter Doxorubicin in der ZoptEC Studie beträchtlich länger (HR = 0,38; 95%-KI [0,28; 0,51]).

Bezüglich der Lebensqualität war ein Vergleich zu Doxorubicin auf Basis des EORTC QLQ-C30 mittels der „Zeit bis zur Verschlechterung“ möglich. Es zeigte sich, dass Dostarlimab bei allen 15 Skalen Doxorubicin überlegen ist, mit einer Risikoreduktion zwischen 7% (Schmerzen) und 70% (Appetitverlust). Bei den folgenden 8 Skalen zeigten sich signifikante Unterschiede: globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, körperliche Funktion, soziale Funktion, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dostarlimab für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe „erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) beziehungsweise hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt“ bezüglich patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten. Der medizinische Zusatznutzen soll im Vergleich zu folgender, vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) untersucht werden:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Dabei 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.

Umsetzung der Fragestellung unter Berücksichtigung der Studienlage

Aus der Sicht von GSK ist der Vergleich zwischen Dostarlimab und Doxorubicin besonders stark zu gewichten. In allen vorliegenden Studien zur Versorgungsrealität war Doxorubicin eine der am häufigsten verwendeten Substanzen im Anwendungsgebiet von Dostarlimab. So ergab eine 2020 in fünf europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien) durchgeführte Patientenaktenstudie, dass in Deutschland 31,8% der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet Doxorubicin als Monotherapie erhielten (¹⁷ICON, 2021). In Kassendatenanalyse von etwa 3,4 Millionen AOK PLUS-Versicherten in Sachsen und Thüringen waren es 7,0% die eine Monotherapie mit Doxorubicin erhielten (¹⁰Mevius, et al., 2021; ¹⁸GSK, 2021). Damit ist Doxorubicin in beiden Datenquellen die am häufigsten eingesetzte systemische Chemotherapie mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet. Insgesamt machen die aus Sicht des G-BA für die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien 53% der Beobachteten Therapien innerhalb des deutschen Teils der Patientenaktenstudie aus (¹⁷ICON, 2021). Innerhalb der Kassendatenanalyse sind es zwischen 12,5% und 27,5%. Insgesamt erhalten aber zwischen 54,7% und 76,6% der Patientinnen innerhalb der deutschen Kassendaten eine systemische Chemotherapie die einen in der ZVT eingeschlossenen Wirkstoffe beinhaltet. Gleichzeitig erhalten nur etwa 10% eine endokrine Therapie (¹⁰Mevius, et al., 2021).

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 (¹⁹G-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 (¹⁰Mevius, et al., 2021). GSK geht davon aus, dass der

Vergleich mit dem englischen Krebsregister, dass die Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet in ihrer Gesamtheit widerspiegelt, ein BSC ebenfalls abdeckt.

Während für die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien einige Studien identifiziert werden konnten, die sich für einen indirekten Vergleich eignen, konnten für die aus Sicht des G-BA relevanten endokrinen Therapien keine entsprechenden Studien identifiziert werden. In den englischen Krebsregisterdaten findet sich zwar auch ein kleiner Anteil Patientinnen (n=2; 0,2%), die eine endokrine Therapie erhalten haben, jedoch kann durch den Vergleich mit der Gesamtheit der Registerdaten keine Aussage zu einzelnen Substanzen getroffen werden. Die mangelnde Evidenz zur Wirksamkeit von endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet wird jedoch auch in den Leitlinien angeführt. Der Konsens in der deutschen S3-Leitlinie lautet, dass es keine Daten gibt, die zeigen, dass eine endokrine Therapie gegenüber einer anderen Therapie oder BSC zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensarte führt (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Darüber hinaus ist die Relevanz endokriner Therapie auch nicht im gesamten Anwendungsgebiet gegeben. Zum einen ist das Ansprechen stark abhängig vom Rezeptorstatus (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; ²⁰Thigpen, et al., 1999) und zum andern zeigen aktuelle Studiendaten, dass gerade Patientinnen mit dMMR/MSI-H signifikant schlechter auf endokrine Therapien ansprechen (¹²Chung, et al., 2021). Mit Blick auf die verfügbaren Versorgungsdaten spielen die endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet außerdem eine deutlich kleinere Rolle als die systemischen Chemotherapien.

Für die dargestellten indirekten Vergleiche 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 nicht routinemäßig erhoben (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; ¹³Concin, 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 jedoch ein sehr heterogenes Bild bezüglich des prognostischen Werts von dMMR/MSI-H (¹⁴Diaz-Padilla, et al., 2013; ¹⁵Fiecon, 2020; ¹⁶Mathews, 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 (¹⁶Mathews, 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, eine Unterschätzung des positiven Effekts von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit erwartet. Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.1 gegeben.

Datenquellen

Die Basis für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Dostarlimab bildet die Kohorte A1 aus der Studie 4010-01-001 (GARNET) Part 2B, in die Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung. Alle Patientinnen dieser Kohorte haben den Status dMMR oder MSI-H.

Da es sich bei der GARNET-Studie um eine einarmige Studie handelt, wurden weitere Datenquellen für die ZVT herangezogen. Diese zusätzlichen Datenquellen wurden mit den GARNET-Daten verglichen.

Dazu wurde ein Vergleich mit dem Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC auf Basis von IPD durchgeführt. Des Weiteren erfolgten Vergleiche mit den aggregierten Daten von veröffentlichten Studien zu ZVT-Medikationen. Dazu wurden folgende Publikationen herangezogen: McMeekin (²McMeekin, et al., 2015), Julius (³Julius, et al., 2013), Rubinstein (⁵Rubinstein, et al., 2019), Mazgani (⁴Mazgani, et al., 2008) und Makker (⁶Makker, et al., 2013).

Des Weiteren wurde ein Vergleich mit englischen Registerdaten durchgeführt. Die Registerdaten stammen aus dem National Cancer Registry Analysis System (NCRAS), decken die in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien ab und berücksichtigen den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2018. GSK geht davon aus, dass der Vergleich mit dem englischen Krebsregister ein BSC ebenfalls abdeckt. Der Vergleich mit dem englischen Krebsregister wurde auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und den aggregierten Registerdaten durchgeführt.

Die folgende Tabelle fasst die verwendeten Datenquellen und die dort enthaltenen Therapien zusammen:

Tabelle 4-1: Übersicht Datenquellen

Datenquelle			Art der zur Verfügung stehenden Daten	Durch Datenquelle abgedeckte Therapie (relevant für den Vergleich von Dostarlimab zur ZVT)
Kurzbezeichnung	Erstautor / Jahr der Publikation	Studienbezeichnung		
GARNET	-	GARNET	IPD	Dostarlimab
ZoptEC	-	ZoptEC	IPD	Doxorubicin
McMeekin	McMeekin / 2015	IXAMPLE2	Aggregierte Daten	Doxorubicin
Julius	Julius / 2013	-	Aggregierte Daten	Doxorubicin (PLD*)
Mazgani	Mazgani / 2008	-	Aggregierte Daten	Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
Rubinstein	Rubinstein / 2019	-	Aggregierte Daten	Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
Makker	Makker / 2013	-	Aggregierte Daten	Doxorubicin
englisches Register	-	National Cancer Registry Analysis System (NCRAS)	Aggregierte Daten	systemische Chemotherapien und BSC
*PLD = Pegyliertes liposomales Doxorubicin; BSC = Best Supportive Care				

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie GARNET erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Für die weiteren Quellen, die für einen Vergleich mit der GARNET verwendet wurden, erfolgte je nach Studiendesign eine Beschreibung anhand des CONSORT-, TREND- oder STROBE-Statements.

Die Informationen zu den Kriterien wurden, falls vorhanden, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll oder der jeweiligen Publikation entnommen (siehe Anhang 4-E).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es waren lediglich Studien relevant, die Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach oder während einem Platin-basierten Regime progredient sind, eingeschlossen haben.

Der dMMR/MSI-H-Status wurde bisher in Studien nur selten bestimmt. Gleichmaßen wurde der dMMR/MSI-H-Status in der Versorgung nicht routinemäßig erhoben (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; ¹³Concin, et al., 2021). Aus diesem Grund umfassen die von GSK für die Vergleiche genutzten Daten auch keine Informationen zum dMMR/MSI-H-Status. Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.1 gegeben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) untersuchen, relevant.

Weitere Details zu den verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial aller für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die herangezogenen Studien und Register erfassen patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder unerwünschten Ereignissen. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogener Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-, TREND- und STROBE-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden soweit möglich dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kohorte A1 der Studie 4010-01-001 (GARNET) Part 2B zur Darstellung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen. Der medizinische Zusatznutzen wird auf Basis dieser Daten im Vergleich zur ZVT abgeleitet.

Tabelle 4-2: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 mit ZoptEC – Dostarlimab vs Doxorubicin - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Dostarlimab (GARNET) vs. Doxorubicin (ZoptEC)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	HR ³ : 0,409 (0,277; 0,605) ³	<0,0001	erheblich
Morbidität				
PFS	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	HR ⁵ : 0,380 (0,283; 0,511)	<0,0001	erheblich
ORR	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	OR ⁴ : 0,189 (0,108; 0,330)	<0,0001	erheblich
DOR	Dostarlimab [GARNET] (n=40) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=32)	HR ³ : 0,044 (0,010; 0,197)	<0,0001	erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität⁶				
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitszustand)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,577 (0,415; 0,802)	0,0011	beträchtlich

Dostarlimab (GARNET) vs. Doxorubicin (ZoptEC)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)*	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,695 (0,511; 0,945)	0,0201	gering
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,831 (0,631; 1,095)	0,1887	-
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,822 (0,554; 1,220)	0,3312	-
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,631 (0,452; 0,882)	0,0070	beträchtlich
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,426 (0,304; 0,596)	<0,0001	erheblich
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)*	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,719 (0,564; 0,916)	0,0077	gering

Dostarlimab (GARNET) vs. Doxorubicin (ZoptEC)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,651 (0,464; 0,912)	0,0120	gering
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,934 (0,701; 1,243)	0,6376	-
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot (Dyspnoe))	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,619 (0,439; 0,874)	0,0065	beträchtlich
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,772 (0,549; 1,085)	0,1365	-
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitverlust)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,300 (0,206; 0,436)	<0,0001	erheblich
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,771 (0,539; 1,104)	0,1559	-

Dostarlimab (GARNET) vs. Doxorubicin (ZoptEC)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=188)	HR ⁵ : 0,689 (0,514; 1,496)	0,6288	-
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (finanzielle Schwierigkeiten)	Dostarlimab [GARNET] (n=62) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=186)	HR ⁵ : 0,653 (0,408; 1,046)	0,0763	-
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	OR ⁴ : 1,3010 (0,773; 2,189)	0,321	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	OR ⁴ : 0,4850 (0,208; 1,131)	0,094	-
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3	Dostarlimab [GARNET] (n=92) vs. Doxorubicin [ZoptEC] (n=233)	OR ⁴ : 0,2913 (0,175; 0,485)	<0,0001	erheblich

Dostarlimab (GARNET) vs. Doxorubicin (ZoptEC)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt ³ Cox-Proportional-Hazards-Modell mit stabilisierter IPTW ⁴ Logistisches Regressionsmodell mit stabilisierter IPTW ⁵ Accelerated Failure Time (AFT) Modell (Weibull-Verteilung) mit stabilisierter IPTW ⁶ Die dargestellten Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung basieren auf einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte * Für die Funktionsskala körperliche Funktion und die Symptomskala Erschöpfung wurden die Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung mit einer Schwelle von 15 Punkten wiederholt. Wie in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) vom IQWiG ausgeführt wurde, kann nur auf diesen beiden Skalen eine Anpassung der Responseschwelle auch eine Änderung der Zeit bis zur Verschlechterung zur Folge haben (²¹ IQWiG, 2021). Die entsprechende Hazard Ratio mit einer Schwelle von 15 Punkten lag für die Funktionsskala körperliche Funktion bei 0,535 (95%-KI [0,380; 0,752]; p=0,0003), und für die Symptomskala Erschöpfung bei 0,428 (95%-KI [0,309; 0,594]; p<0,0001) HR=Hazard Ratio RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio ORR=Objektive Response Rate; PFS = Progressionsfreies Überleben; DOR = Dauer des Ansprechens				

Tabelle 4-3: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit englischem Register

4010-01-001 (GARNET) vs. Registerdaten				
Patienten relevanter Endpunkt	Population, Szenario*	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert ²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamt-überleben (OS)	Kohorte 1, Szenario 1	0,52 (0,29; 0,92)	0,0250	beträchtlich
	Kohorte 1, Szenario 2	0,35 (0,22; 0,55)	<0,0001	
	Kohorte 1, Szenario 3	0,31 (0,20; 0,49)	<0,0001	
	Kohorte 2, Szenario 1	0,49 (0,30; 0,93)	0,0155	
	Kohorte 2, Szenario 2	0,34 (0,22; 0,55)	<0,0001	
	Kohorte 2, Szenario 3	0,24 (0,14; 0,42)	<0,0001	
In die Kohorte 1 wurden Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status 0, 1 oder nicht dokumentiert wurde (n=999). In Die Kohorte 2 wurden nur Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status ≤1 war (n=501). *Die für den MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendeten prognostischen Faktoren in den jeweiligen Szenarien waren: Szenario 1: Grade, Histologie, und Anzahl vorangegangene Platin-basierter Chemotherapien Szenario 2: Histologie, und Anzahl vorangegangene Platin-basierter Chemotherapien Szenario 3: Ethnizität, ECOG Status, Stage, Histologie und vorangegangene Operation				

Tabelle 4-4: Vergleich 4010-01-001 (GARNET) Part 2B Kohorte A1 (Dostarlimab) mit aggregierten Studiendaten aus McMeekin, Rubinstein, Mazgani, Julius und Makker—
Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

4010-01-001 (GARNET) vs. aggregierte Studiendaten				
Patienten-relevanter Endpunkt	Studie /Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenz-intervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatz-nutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin] (n=248)	HR ³ : 0,361 (0,216; 0,604)	<0,001	nicht quantifizierbar
	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	HR ³ : 1,00 (0,457; 2,186) Reduziertes Set prognostischer Variablen: HR ³ : 1,013 (0,488; 2,103)	0,999 0,973	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	HR ³ : 0,517 (0,236; 1,132)	0,099	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=129) vs. Pegylated liposomal doxorubicin [Julius] (n=41)*	HR ³ : 0,18 (0,097; 0,333)	<0,001	nicht quantifizierbar

4010-01-001 (GARNET) vs. aggregierte Studiendaten				
Patienten-relevanter Endpunkt	Studie /Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenz-intervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatz-nutzens
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	HR ³ : 0,20 (0,095; 0,421) Reduziertes Set prognostischer Variablen: HR ³ : 0,214 (0,108; 0,424)	<0,001 <0,001	nicht quantifizierbar
Morbidität				
PFS	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	HR ³ : 0,866 (0,511; 1,466) Reduziertes Set prognostischer Variablen: HR ³ : 0,746 (0,45; 1,237)	0,591 0,256	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	HR ³ : 1,152 (0,689; 1,926) Subgruppe Endometrioid: HR ³ : 0,775 (0,477; 1,261)	0,59 0,305	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	HR ³ : 0,164 (0,085; 0,361) Reduziertes Set prognostischer Variablen: HR ³ : 0,189 (0,102; 0,349)	<0,001 <0,001	nicht quantifizierbar

4010-01-001 (GARNET) vs. aggregierte Studiendaten				
Patienten-relevanter Endpunkt	Studie /Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenz-intervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatz-nutzens
ORR	Dostarlimab [GARNET] (n=106) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin] (n=223)	OR ⁴ : 0,144 (0,0779; 0,2664) Reduziertes Set prognostischer Variablen: OR ⁴ : 0,1623 (0,0915; 0,288)	<0,001 <0,001	nicht quantifizierbar
	Dostarlimab [GARNET] (n=128) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Rubinstein] (n=20)	OR ⁴ : 0,558 (0,186; 1,679) Reduziertes Set prognostischer Variablen: OR: 0,637 (0,219; 1,852)	0,299 0,407	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=90) vs. Paclitaxel + Carboplatin [Mazgani] (n=31)	OR ⁴ : 0,505 (0,172; 1,481) Subgruppe Endometrioid: OR ⁴ : 0,75 (0,259; 2,168)	0,505 0,595	-
	Dostarlimab [GARNET] (n=91) vs. Doxorubicin [Makker] (n=17)	OR ⁴ : 0,0313 (0,0158; 0,062) Reduziertes Set prognostischer Variablen: OR ⁴ : 0,0311 (0,0183; 0,0529)	<0,001 <0,001	nicht quantifizierbar

Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin (IXAMPLE2)] (n=239)	OR ⁴ : 1,13 (0,646; 1,977)	0,669	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Dostarlimab [GARNET] (n=121) vs. Doxorubicin oder Paclitaxel [McMeekin (IXAMPLE2)] (n=239)	OR ⁴ : 0,528 (0,235; 1,186)	0,122	-
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Dostarlimab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt ³ Gewichtetes (MAIC) Cox-Proportional-Hazards-Modell ⁴ Gewichtetes (MAIC) Logistisches Regressionsmodell * Bei der Publikation Julius et al. 2013 wurde die Population betrachtet, die eine Startdosis von 40 mg/m ² erhielt RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio, ORR = Objektive Response Rate				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Mortalität

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

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

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

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

Morbidität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Neben dem teilweise erheblichen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens und der Ansprechrate, zeigen sich für Dostarlimab auch erhebliche Vorteile bezüglich der „schweren Nebenwirkungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3). Der beobachtete Anteil „schwerer Nebenwirkungen“ unter Doxorubicin war 78% und unter Dostarlimab 48%.

Dies zeigte sich in einer entsprechend erheblichen Risikodifferenz von - 28% (95%-KI [-40%; -16%], $p < 0,0001$)

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

Gesamtfazit

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dostarlimab für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe bezüglich patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten.

Patientenpopulation:

Die für Dostarlimab (Monotherapie) in Europa zugelassene Patientenpopulation ist gemäß Fachinformation wie folgt definiert:

„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.“ (22GSK, 2021)

Intervention:

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. (²²GSK, 2021)

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 27. 05 2020 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (²³G-BA, 2020):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Aus der Sicht von GSK ist der Vergleich zwischen Dostarlimab und Doxorubicin besonders stark zu gewichten. In allen vorliegenden Studien zur Versorgungsrealität in Deutschland war Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte Substanz mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet von Dostarlimab (siehe Modul 3.1.) (¹⁰Mevius, et al., 2021; ¹⁷ICON, 2021).

Darüber hinaus werden die anderen systemischen Chemotherapien, die der G-BA im Rahmen der ZVT als relevant erachtet, ebenfalls oft eingesetzt. Basierend auf der verfügbaren Evidenz aus Kassendaten und Patientenakten Daten, decken diese inklusive Doxorubicin etwa 14%-53% der in Deutschland beobachteten Therapien ab. Darüber hinaus ist mindestens einer der Wirkstoffe in 54,7%-76,6% der beobachteten Therapieregime beinhaltet. Insgesamt zeigt sich also, dass die ZVT relevanten systemischen Chemotherapien die Versorgungsrealität in Deutschland zu einem großen Teil abdecken (siehe Modul 3.1.) (¹⁰Mevius, et al., 2021; ¹⁷ICON, 2021)

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 (¹⁹G-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 (¹⁰Mevius, et al., 2021).

Die endokrinen Therapien sind im Vergleich zu den systemischen Chemotherapien von geringerer Relevanz. Gründe dafür sind mangelnde Evidenz zur Wirksamkeit und ein stark rezeptorabhängiges Ansprechen (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018;²⁰Thigpen, et al., 1999). Darüber hinaus liefern aktuelle Studiendaten erste Hinweise darauf, dass gerade Patientinnen mit Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H signifikant schlechter auf endokrine Therapien ansprechen als andere Patientinnen mit Endometriumkarzinom (¹²Chung, et al., 2021). Mit Blick auf die verfügbaren Versorgungsdaten zeigt sich auch dort, dass die endokrinen Therapien im Anwendungsgebiet eine deutlich kleinere Rolle spielen als die systemischen Chemotherapien. Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.2 gegeben.

Für die dargestellten indirekten Vergleiche 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 nicht routinemäßig erhoben (¹¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2018;¹³Concin, et al., 2021). Relevante Übersichtsarbeiten und Studien zeigen jedoch ein sehr heterogenes Bild bezüglich des prognostischen Werts von dMMR/MSI-H (¹⁴Diaz-Padilla, et al., 2013;¹⁵Fiecon, 2020;¹⁶Mathews, 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 (¹⁶Mathews, 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, eine Unterschätzung des positiven Effekts von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit erwartet. Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.1 gegeben.

Endpunkte

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten:

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Todesfälle
Morbidität
Gesamtüberleben
Progressionsfreies Überleben
Objektive Ansprechrate (ORR)
Dauer des Ansprechens (DOR)

Endpunkt
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Unerwünschte Ereignisse • UEs inkl. UEs von besonderem Interesse • UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 • SUEs inkl. SUEs von besonderem Interesse • Studienabbrüche aufgrund von UEs

Studientyp

Studie mit dem zu bewertenden Wirkstoff:

GARNET: Multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosisescalationsstudie, die in 2 Teilen durchgeführt wird, relevant für dieses Dossier ist der Part 2 B – Erweiterung Endometrisches Karzinom

Studien und Register, aus denen einzelne Arme für den Vergleich mit dem zu bewertenden Wirkstoff herangezogen werden:

ZoptEC: Multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von AEZS-108 und Doxorubicin

McMeekin: Multizentrische, offene Phase III Studie in der die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden (Ixabepilon oder Paclitaxel bzw. Doxorubicin)

Mazgani: retrospektive Datenauswertung

Rubinstein: retrospektive Datenauswertung

Julius: retrospektive Datenauswertung

Makker: retrospektive Datenauswertung

Studie 217216: Real World Studie basierend auf dem Vergleich zwischen der GARNET und dem englischen Register NRCAS

Weitere Details zu den Studien sind in Anhang 4-E abgebildet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: „Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) beziehungsweise hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt“ (²²GSK, 2021) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: Monotherapie mit Dostarlimab
E3	Vergleichstherapie: • Therapie nach Maßgabe des Arztes Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden vom G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: • Endokrine Therapie ○ Medroxyprogesteronacetat ○ Megestrolacetat

Einschlusskriterien	
	• 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. Begründung: Entspricht der vom G-BA festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapie (²³G-BA, 2020)
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	Studiendauer: Keine Einschränkung der Studiendauer

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: „Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) beziehungsweise hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt“ (²²GSK, 2021) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: Monotherapie mit Dostarlimab
E3	Vergleichstherapie: Keine Einschränkung der Vergleichstherapie erforderlich
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen

Einschlusskriterien	
	• Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: Interventionelle Studien
E6	Studiendauer: Keine Einschränkung der Studiendauer

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen zur Abbildung der ZVT

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: „Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt“ Zusätzlich ist das Patientenkollektiv mit dem Patientenkollektiv der GARNET-Studie ausreichend vergleichbar. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist. Auf die Einschränkung nach Patientinnen mit dem Biomarker dMMR/MSI-H wurde hier jedoch verzichtet. Weitere Informationen hierzu sind in Modul 3.1. und 3.2.1 gegeben Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	Intervention: - Therapie nach Maßgabe des Arztes für das Endometriumkarzinom Im Rahmen der <i>Therapie nach Maßgabe des Arztes</i> werden vom G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: <i>Endokrine Therapie</i> - Medroxyprogesteronacetat - Megestrolacetat <i>systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:</i> - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin) - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin) - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel <i>sowie eine Best-Supportive Care (BSC) alleine</i> Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Interventionen entsprechen der ZVT (²³G-BA, 2020).
E3	Vergleichstherapie: Keine Einschränkung der Vergleichstherapie
E4	Endpunkte: Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Einschlusskriterien	
	• Überlebenszeit/Mortalität (OS, PFS) • Ansprechen (ORR, CR, PR, DCR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Lebensqualität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) • Unerwünschte Ereignisse Wenn ausschließlich Überlebenszeit-Analysen vorliegen, müssen im Falle keiner weiterführenden detaillierten Informationen zumindest KM-Plots gegeben sein
E5	Studientyp: • Klinische Studien (RCTs, nicht-randomisierte einarmige oder multiarmige Studien) • Open-Label Erweiterungen • Fall-Kontroll-Studien • Kohortenstudien
E6	Studiendauer: Keine Einschränkung der Studiendauer

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Substanz Dostarlimab wurde am 16.03.2021 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 und Anhang 4-A4 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

Nach dem zu bewertenden Wirkstoff:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

- **Suche nach der ZVT:**

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 17.03.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie

verwendet. Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.2 dokumentiert.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4-2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4-2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A4-2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff sowie den ZVT-relevanten Arzneimitteln in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)

Außerdem wurde das Clinical Data Suchportal der EMA und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 sowie in Anhang 4-B4 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 16.03.2021 und 17.03.2021

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)

- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B4 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Mit dem zu untersuchenden Wirkstoff:

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 16.03.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Suche nach Studien mit der ZVT

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) für die ZVT durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst. Die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA und dem AMIS erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B4 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B4_2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B4_2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)

- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B4_2 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.03.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 16.03.2021 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen GARNET-Studie sowie dem Wirkstoff Dostarlimab durchsucht. Hierbei konnten keine zusätzlichen Informationen gefunden werden.

Suche nach Studien mit der zVT

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Höm H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suchen auf der Website des G-BA erfolgte mittels des Suchfelds nach Studien für einen indirekten Vergleich.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Suche nach dem zu bewertenden Wirkstoff:

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Suche nach der ZVT:

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Alle Treffer, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Treffer/Publikationen wurden im Volltext von zwei Reviewern unabhängig voneinander begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCTs sowie des TREND- bzw. STROBE-Statements für weitere Studien. Alle Items werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

Die Methodik der Studien wird, wenn vorliegend, vorwiegend basierend auf dem Studienprotokoll und dem Studienbericht beschrieben. Falls diese nicht vorliegen, werden die Informationen auf Publikationen zusammengetragen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

- Alter
- BMI (kg/m²)
- Ethnizität
- ECOG Performance Status
- Behandlungshistorie
- Histologie
- FIGO Stadium (aktuellstes)

Patientenrelevante Endpunkte

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte lassen eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patientinnen unter Dostarlimab zu. Als patientenrelevant wurden folgenden Endpunkte eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Objektive Ansprechrate (ORR)

Lebensqualität

- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS inkl. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS
- Gesundheitszustand mittels EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- UEs inkl. UEs von besonderem Interesse
- UEs mit CTCAE Grad ≥ 3
- SUEs inkl. SUEs von besonderem Interesse
- Studienabbrüche aufgrund von UEs

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die aufgeführten Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen und für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Dostarlimab herangezogen. Im Folgenden wird die Validität dieser patientenrelevanten Endpunkte beschrieben:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Das OS wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Bezugnehmend auf die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung §2 Abs. 3 (AM-NutzenV vom 9.8.2019) (²⁴BMJ, 2019), die den Nutzen eines Arzneimittels wie folgt beschreibt: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“, ist das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten.

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintritt.

Als wirksam wird ein Arzneimittel definiert, der in klinischen Studien das OS oder das PFS signifikant verlängert (²⁵DGHO, 2013). Daher stellt das PFS, wie auch das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (²⁶Enzmann, et al., 2013). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Die DGHO (²⁵DGHO, 2013) sieht den Vorteil des PFS gegenüber dem OS darin, dass Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Crossover und / oder Folgetherapien beim PFS geringer ist.

Bei der Auswahl der Kriterien für die Feststellung eines Krankheitsfortschritts wird sehr viel Wert auf die Anwendbarkeit im praktischen Versorgungskontext gelegt. So kann diese sowohl basierend auf dem Vorhandensein von klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung als auch auf radiologischen/bildgebenden Verfahren und anderen diagnostischen Testverfahren erfolgen. Dies unterstreicht die Patientenrelevanz dieses Endpunktes, da die klinischen Zeichen und Symptome durch den Patienten unmittelbar erfahrbare und spürbar sind.

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

- Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates wird definiert als der Anteil der Patienten, der ein komplettes (CR) oder partielles (PR) Ansprechen zeigt. Das Ansprechen auf eine Behandlung ist besonders für Tumor-Patienten ein essenzieller Faktor, der nicht zuletzt auch die psychische Verfassung der Betroffenen maßgeblich beeinflusst. Die ORR stellt daher ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt dar.

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitszustand mittels EQ-5D

Der Fragebogen „European Quality of Life-Five Dimensions“ (EQ-5D) ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung der Lebensqualität aus Patientensicht (²⁷The EuroQol Group, 1990). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (²⁸Greiner, et al., 2005).

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels (EORTC QLQ-C30)

Der patientenberichtete EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) der, zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen von Items enthält, umfasst 30 Fragen in 3 Bereichen. Der erste Bereich fragt nach dem Bedürfnis für Hilfe beim Erledigen von täglichen Aufgaben, der zweite

Bereich nach Einschränkungen im Alltag und der dritte Bereich nach dem allgemeinen Gesundheitszustand. Bereiche 1 und 2 werden anhand einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten (0 = keine bis 4 = sehr) beantwortet, Bereich 3 anhand einer Likert-Skala mit 7 Antwortmöglichkeiten (1 = sehr schlecht bis 7 = exzellent).

Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen sowie 9 Symptomskalen. Die verschiedenen Skalen umfassen jeweils unterschiedlich viele Items. Die Funktionsskalen umfassen die körperliche Funktion (5 Items), die Rollenfunktion (2 Items), die emotionale Funktion (4 Items), die kognitive Funktion (2 Items) und die soziale Funktion (2 Items). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus umfasst 2 Items. Die Symptomskalen umfassen Erschöpfung (3 Items), Schmerzen (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items), Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten (jeweils 1 Item).

Die Antworten werden auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Ein hoher Wert in den funktionalen Skalen und in der allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert in den Symptomskalen und den einzelnen Items eine bedeutsame Symptomatik oder Probleme darstellt. Dabei entspricht eine minimale Veränderung von 10 Punkten im Gesamtscore einer MID⁽²⁹⁾Maringwa, et al., 2011;³⁰Osoba, et al., 1998).

Die Zeit bis zur Verschlechterung (Time to deterioration, TTD) wird definiert als die Zeit vom ersten Zyklus bis zum frühesten Zeitpunkt mit einer ≥ 10 -Punkte-Abnahme ("Verschlechterung") im Vergleich zur Baseline. Für die Funktionsskala körperliche Funktion, sowie für die Symptomskala Erschöpfung wurden zusätzliche Analysen mit einer ≥ 15 -Punkte-Abnahme ("Verschlechterung") im Vergleich zur Baseline durchgeführt.

Da eine Veränderung der Lebensqualität ist für den Patienten unmittelbar erfahr- und spürbar ist, sind die Endpunkte EQ-5D und EORTC QLQ-C30 als patientenrelevant zu werten.

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

Sicherheit

Alle unerwünschten Ereignisse werden anhand MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 20.1 kodiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zusammengefasst.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen.

Die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3.8 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Innerhalb der 3 verschiedenen Vergleiche mit der einarmigen Studie zur Bewertung des zu untersuchenden Arzneimittels werden folgende Sensitivitätsanalysen verwendet.

Detaillierte Informationen zur verwendeten Methodik findet sich in Kapitel 4.2.5.6. sowie in der jeweiligen Operationalisierung der Endpunkte.

Vergleich GARNET vs. ZoptEC:

- OS: Sensitivitätsanalysen mit der vollen Safety-Population
- ORR und Sicherheitsendpunkte: Sensitivitätsanalyse mit nicht-stabilisierten IPTW-Gewichtung
- PFS, DOR und EORTC QLQ-C30- Zeit bis zur Verschlechterung: Sensitivitätsanalysen ohne Zensurierungen

Vergleich GARNET vs. aggregierte Studiendaten (McMeekin, Julius, Rubinstein, Mazgani und Makker)

- Keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Vergleich GARNET vs. englisches Register (217216):

- Sensitivitätsanalysen mit der ungewichteten Safety-Population der GARNET

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die einarmige GARNET-Studie wurden folgende Subgruppenanalysen a priori für die Endpunkte ORR, sowie DOR für die Efficacy-Population geplant:

- MSI Status
- Anzahl der Vortherapien

- Bestrahlung als Vortherapie
- Vorherige Bevacizumab Gabe
- BOR nach der letzten platinhaltigen Vortherapie
- Progressionsfreies Intervall seit letzter platinhaltiger Vortherapie

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden zudem folgende Subgruppenanalysen a priori für die Safety-Population geplant:

- Anzahl der Vortherapien
- Bestrahlung als Vortherapie
- Vorherige Bevacizumab Gabe

Allerdings tragen diese Subgruppenanalysen nicht zur Fragestellung bei, ob potenzielle Effektmodifikationen vorliegen, da sie lediglich den Effekt von Dostarlimab berücksichtigen und nicht auf den Vergleich zur ZVT abzielen. Diese Analysen sind für die in diesem Dossier verwendeten GARNET-Populationen ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. Darüber hinaus sind alle im Rahmen der GARNET-Studie durchgeführten Subgruppenanalysen, die Patientinnen und Patienten in Kohorten außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes betreffen, im Studienbericht (Modul 5) dargestellt.

Innerhalb der 3 verschiedenen Vergleiche mit der einarmigen Studie zur Bewertung des zu untersuchenden Arzneimittels werden folgende Subgruppenanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikationen und unter Berücksichtigung der kombinierten Evidenz zu Dostarlimab und zur ZVT durchgeführt:

Vergleich GARNET vs. ZoptEC:

- Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Ansprechens (DOR), EORTC QLQ-C30-Zeit bis zur Veränderung wurden Interaktionstests bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren:
 - Alter
 - ECOG Status
 - Ethnizitätdurchgeführt.

Eine Untersuchung der Effektmodifikation „Geschlecht“ konnte aufgrund der Indikation des zu untersuchenden Arzneimittels nicht durchgeführt werden.

Vergleich GARNET vs. aggregierte Studiendaten:

- Aufgrund der Datenlage bei den aggregierten Studiendaten konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Vergleich GARNET vs. englisches Register (217216):

- Aufgrund der Datenlage beim englischen Register konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es liegt keine randomisierte klinische Studie zum Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Dostarlimab) und der ZVT vor. Bei der für Dostarlimab pivotalen Zulassungsstudie GARNET handelt es sich vielmehr um eine einarmige, also unkontrollierte Studie. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT mussten daher geeignete Datenquellen, die die ZVT abbilden, herangezogen werden. Die Beurteilung des Zusatznutzens beruht auf indirekten Vergleichen zwischen der GARNET-Studie und den Datenquellen, die die ZVT abbilden.

Da es sich bei der GARNET um eine einarmige Studie handelt, ist es nicht möglich einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparsators

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343: d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

durchzuführen. Im vorliegenden Dossier wurden zur Ableitung des Zusatznutzens indirekte Vergleiche auf Basis von Propensity-Score Methoden, hier in Form von Inverse Probability Treatment Weighting (IPTW), sowie Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) durchgeführt.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche sowie der verwendeten Einzelstudien sind sowohl zusammenfassen in Modul 4.1 als auch im Detail in Modul 4.3.2.3 dargestellt.

Methodik des Vergleiches von GARNET mit der Studie ZoptEC (IPTW-Methodik):^{(31)GSK, 2021;}^{(32)GSK, 2020;}^{(33)GSK, 2021):}

Bei der ZoptEC-Studie handelt es sich um ein RCT, in dem Zoptarelin mit Doxorubicin verglichen wurde. Um den Vergleich von Dostarlimab zur ZVT vornehmen zu können, wurde ausschließlich der Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC herangezogen.

Zunächst wurde die Population in beiden Studien auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen. Anschließend wurde auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) aus beiden Studien eine Gewichtung mittels IPTW vorgenommen.

IPTW ist ein mehrstufiges Schätzverfahren, das zur Kontrolle von Confounder-Variablen entwickelt wurde. Dabei wird jeder einzelnen Beobachtung (=Patientin) ein Gewicht zugewiesen. Diese Gewichte basieren auf dem Propensity Score und spiegeln das Ausmaß wider, in dem Beobachtungen mit bestimmten Merkmalen (Kovariablen) in der Stichprobe in Bezug auf die Zielpopulation unter- oder überrepräsentiert sind. Die hier verwendeten Kovariablen sind: Alter, Ethnizität, ECOG Performance Status (Baseline), Histologie, FIGO Stadium und vorherige Operation. Die Zielpopulation stellt eine Population dar, in der diese Merkmale über die beiden Behandlungsgruppen (Dostarlimab, Doxorubicin) ausgeglichen sind.

Ziel der IPTW-Methodik ist es, eine artifizielle Stichprobe zu erstellen, in der die Verteilung der gemessenen Baseline-Kovariablen ausbalanciert und unabhängig von der Behandlungszuweisung ist.

Theoretisch erzeugt die IPTW-Methodik „counterfactual data“ mit der doppelten Anzahl von einbezogenen Beobachtungen, was den Typ I- Fehler oder die statistische Power erhöhen kann. Um dies zu vermeiden, werden hier stabilisierte Gewichte anstelle des Standardgewichts verwendet.

Sobald ein stabilisiertes Gewicht für jede Patientin geschätzt wurde, wird ein gewichtetes Modell angewendet, wie z. B. ein gewichtetes logistisches Modell oder ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell - abhängig von der Ergebnisvariable.

Methodik des Vergleiches von GARNET mit aggregierten Daten der 5 publizierten Studien:

Da für die 5 publizierten Studien (Erstautoren: McMeekin, Julius, Mazgani, Rubinstein, Makker) ausschließlich aggregierte Daten und keine IPD zur Verfügung stehen, wurden diese in Form von MAIC-Analysen mit der Studienpopulation von GARNET verglichen.

Wie bei der IPTW-Methode (s.o.), ist das Ziel hierbei eine Balance zwischen den prognostischen Kovariablen der GARNET und der relevanten ZVT-Population der jeweiligen Studie zu erreichen.

Für dieses Dossier erfolgte die Anwendung nach folgendem Schema (³⁴GSK, 2021;³⁵Tolley, 2021;³⁶GSK, 2021):

1. Zunächst wurde die Safety-Population der GARNET (n=129), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika, der Population der jeweiligen zu vergleichenden Studie entsprachen. Da für die publizierten Studien nur aggregierte Daten vorliegen, konnte hier kein Ausschluss von Patientinnen durchgeführt werden.
2. Identifizierung der relevanten Endpunktdefinition innerhalb von GARNET, die für den indirekten Vergleich verwendet werden sollte.
3. Anwendung des „unanchored-MAIC“-Ansatzes. Dieser gewichtet die IPD aus der GARNET neu, so dass die gewichteten Mittelwerte der prognostischen Variablen ungefähr den beobachteten Mittelwerten der prognostischen Variablen des zu vergleichenden Studienarms (aggregierte Daten) der publizierten Studien entsprechen.

Basis für die Gewichtung bildete hierbei die folgende Liste der als prognostisch bedeutsam eingeschätzten Variablen: Alter, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, Histologie (Endometrioid vs. Weitere), MMR/MSI-Typ, Operation vor Studienindikation, ECOG Performance Status vor Behandlungsbeginn, letztes FIGO Stadium vor Behandlungsbeginn.

Falls die Anwendung der MAIC-Gewichtung die „Effektive Sample Size“ (³⁷Signorovitch, et al., 2010) auf unter 60% der Ausgangs-GARNET-Population oder unter 30 reduzierte, wurde zusätzlich weitere MAIC-Analyse durchgeführt, die auf folgender, reduzierter Liste von prognostischen Variablen beruht: Anzahl an Vortherapien, Histologie (Endometrioid vs. Weitere), ECOG Performance Status vor Behandlungsbeginn (³⁸NICE, 2016)

4. Anwendung der MAIC-Gewichtung auf die GARNET-Daten unter Verwendung eines geeigneten Modellierungsprozesses:
 - Für die Survival-Endpunkte wurden Kaplan-Meier (KM)-Kurven aus den veröffentlichten Studien mit Hilfe der Engauge-Digitizer 10.2 Software (³⁹Mitchell,

et al., 2019) und dem Algorithmus von Guyot et al (⁴⁰Guyot, et al., 2012) digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Anschließend wurde eine gewichtete Cox-Regression durchgeführt. Diese beruhte auf dem Datensatz, der die rekonstruierten Patientendaten aus den publizierten Studien mit den GARNET-Daten kombiniert. Die „proportional hazard“-Annahme wurde vor Durchführung der Vergleiche überprüft.

- Für binäre Endpunkte wurde ein ähnlicher Ansatz gewählt. Anstelle einer Cox-Regression wurde hierbei eine logistische Regression durchgeführt. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Wenn in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, wurde das logistische Regressionsmodell von Firth (⁴¹Firth, 1993) verwendet. Als Effektschätzer resultierte somit jeweils ein Odds Ratio. Es erfolgte anschließend eine Konvertierung zu den Effektschätzern „Relatives Risiko“ und „Absolute Risikoreduktion“ auf Basis der Arbeit von Grant und unter Berücksichtigung des beobachteten Baseline-Risikos (⁴²Grant, 2014).

Methodik des Vergleiches von GARNET mit englischen Registerdaten:

GSK konnte Registerdaten des National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) für einen indirekten Vergleich der Überlebensdaten aus der GARNET-Studie (Dostarlimab) mit Überlebensdaten aus der Versorgungsrealität von Patientinnen mit rezidiertem oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, verwenden.

Für den Vergleich wurden Patientinnen aus dem NCRAS identifiziert, die den Einschlusskriterien der GARNET-Studie bestmöglich entsprachen. Konkret wurden Patientinnen im NCRAS ausgewählt, die älter als 18 Jahre waren und bei denen zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2018 ein rezidiertes oder fortgeschrittenes Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde. Dabei galten Stage III/IV Endometriumkarzinome als fortgeschrittene Endometriumkarzinome. Da das Stadium des Endometriumkarzinoms nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dokumentiert wird, wurden alle Patientinnen mit einer Erstdiagnose von Stage I/II, die im Anschluss aber eine systemische Chemotherapie erhalten hatten und dann mit einem Abstand von mindestens 90 Tagen eine weitere Anti-Krebstherapie erhielten, ebenfalls als Patientinnen mit rezidiertem Endometriumkarzinom in die Studie mit aufgenommen. Wie in der GARNET-Studie wurden endokrine Therapien, vor der ersten Platin-basierten Therapie, dokumentiert aber nicht als eigene Therapielinie gewertet. Ein wichtiges Einschlusskriterium für Patientinnen, die für einen indirekten Vergleich mit den GARNET-Daten geeignet sind, stellt der ECOG Status dar. Dieser musste für den Einschluss in die GARNET-Studie ≤ 1 sein. Da der ECOG Status der Patientinnen im NCRAS-Register jedoch nur bei der Aufnahme in das Register dokumentiert wurde, ist dieser nicht zwangsläufig übereinstimmend mit dem ECOG Status zum Zeitpunkt des Therapiebeginns nach Rezidiv und einer vorangegangenen Platin-basierten Therapie. Hinzu kommt, dass bei 50% der Register-Patientinnen kein ECOG Status dokumentiert worden war. Aus diesem Grund wurden zwei Kohorten aus dem englischen Register bestimmt.

In die Kohorte 1 wurden Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status 0, 1 oder nicht dokumentiert wurde (n=999). In einer weiteren Kohorte (Kohorte 2) wurden nur Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status ≤ 1 war (n=501). Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien wird in den Studienprotokollen der deskriptiven Untersuchung der Registerdaten sowie dem Studienprotokoll und dem Analyseplan zum indirekten Vergleich mit den GARNET-Daten gegeben (⁷ICON, 2021;⁴³GSK, 2020;⁴⁴GSK, 2021). Es ist für den indirekten Vergleich jedoch wichtig festzuhalten, dass sich die Kohorte 1 und die Kohorte 2 bezüglich anderer Populations-Charakteristika und auch im beobachteten Überleben kaum unterscheiden.

Nachdem die Patientinnen aus dem NCRAS individuell und basierend auf den Einschlusskriterien der GARNET-Studie ausgewählt wurden, wurde der indirekte Vergleich mittels eines unanchored MAIC durchgeführt (³⁷Signorovitch, et al., 2010). Konkret wurden die individuellen Patientendaten der GARNET-Studie (n=129) so gewichtet, dass sie den aggregierten Patientencharakteristika der jeweiligen Kohorte (Kohorte 1 bzw. Kohorte 2) des englischen Registers entsprechen. Die MAIC-Gewichtung der n=129 Patientinnen in GARNET wurde unter der Verwendung von 3 unterschiedlichen Kombinationen von prognostischen Faktoren durchgeführt.

Szenario 1 verwendet Grade (high Grade und unbekannte Grade vs. low Grade), Histologie (nicht-endometrioid vs. endometrioid), und die Anzahl vorangegangener Platin-basierter Chemotherapien (0 oder 1 vs. ≥ 1) als prognostische Faktoren. In Bezug auf die Grade wurden low-grade (Grade I/II) und high-grade (Grade $>II$) Karzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unterschieden (¹³Concin, et al., 2021). Zu 33,6% der Patientinnen in Kohorte 1 und 30,7% der Patientinnen in Kohorte 2 des englischen Krebsregisters liegen keine Informationen zu Grade vor. Gleichzeitig fehlt bei 4,7% der Patientinnen in der GARNET-Kohorte eine entsprechende Information. Diese Dysbalance führt dazu, dass die effektive Stichprobengröße nach der MAIC-Gewichtung im Szenario 1 merklich kleiner ist als in den anderen Szenarien. In Bezug auf Histologie werden endometrioide und nicht-endometrioide Karzinome unterschieden. Da eine Patientin in der GARNET-Kohorte keine Information zur Histologie hatte, wurde diese in Szenario 1 ausgeschlossen. Die prognostischen Faktoren in Szenario 1 wurden basierend auf den Empfehlungen klinischer Experten ausgewählt.

Szenario 2 verwendet Histologie (nicht-endometrioid vs. endometrioid) und die Anzahl vorangegangener Platin-basierter Chemotherapien (0 oder 1 vs. ≥ 1) als prognostische Faktoren. Der Ausschluss von Grade hat eine merkbare Vergrößerung der effektiven Stichprobengröße zur Folge (siehe Szenario 1).

Szenario 3 beinhaltet Ethnizität, ECOG Status (1 vs. 0), Stage (Stage III/IV vs. Stage I/II), Histologie (nicht-endometrioid vs. endometrioid) und vorangegangene Operation (ja vs. nein) als prognostische Faktoren. Der ECOG Status wurde jedoch nur in Kohorte 2 als prognostischer Faktor in die Gewichtung mit eingeschlossen, da in Kohorte 1 der ECOG Status für 49,8% der Patientinnen nicht verfügbar war. Die prognostischen Faktoren für dieses Szenario wurden auf Grundlage empirischer Regressionsanalysen innerhalb der vorliegenden Registerdaten und der GARNET-Daten ausgewählt (³⁸NICE, 2016). Konkret wurden Cox-Proportional-Hazards-

Modelle für jede einzelne Variable und jeweils einmal mit den Registerdaten und einmal mit GARNET-Daten berechnet. Faktoren, die in mindestens einem der beiden Datensätze einen signifikanten Effekt ($p \leq 0,1$) auf die Überlebenszeit hatten, wurden als prognostische Faktoren in das Szenario 3 mit aufgenommen. Die p-Werte für die prognostischen Faktoren wurden anhand eines multivariaten Modells mit allen verfügbaren Faktoren (Ethnizität, Alter, ECOG Status, Histologie, Stage (III/IV vs. I/II), Grade, Anzahl vorangegangener Platin-basierter Chemotherapien, vorangegangene indikationsbezogene Operation) und anschließender Rückwärtsselektion bestimmt (¹Aeterna Zentaris, 2017).

Für das Gesamtüberleben wurden dann unter Verwendung der entsprechenden drei Szenarien gewichteten Daten der GARNET-Studie, und der Registerdaten, Cox-Proportional-Hazards-Analysen durchgeführt. Daraus resultieren (getrennt für die beiden Kohorten und die 3 Szenarien) Hazard Ratios, inklusive 95% Konfidenzintervalle und p-Werte, für den Vergleich zwischen Dostarlimab (GARNET) und Therapien aus der Versorgungsrealität (Registerdaten).

Der G-BA hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach § 139 a, Abs. 3, SGB V mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V beauftragt. In der Version 1.1. vom 13.05.2020 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass Register grundsätzlich gut geeignet sind, um vergleichende Studien durchzuführen. Für die Bewertung der Qualität der jeweiligen Registerdaten hat das IQWiG eine Tabelle mit Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnaher Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln bereitgestellt (⁸IQWiG, 2020). Auf die in dieser Tabelle genannten Kriterien wird im Folgenden einzeln eingegangen.

Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität

Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)

Die Daten der Registerstudie stammen aus dem National Disease Registration Service (NDRS) von Public Health England (PHE). Darin eingeschlossen sind das NCRAS, eines der größten und fortschrittlichsten Krebsregister der Welt, und der National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service (NCARDRS).

Das NCRAS führt Patientendaten aus einer Reihe von Quellen zusammen, um ein Krebsanalysesystem (Cancer Analysis System, CAS) zu erstellen, dass es ermöglicht, Patienten und Patientinnen entlang ihres Behandlungspfades zu verfolgen und entsprechende Analysen durchzuführen. Zu den Datensätzen, die durch das CAS gesammelt zur Verfügung gestellt werden, gehören:

- das Krebsregister, das diagnostische und pathologische Daten enthält, die von National Health Service (NHS) - Leistungserbringern für jede in England diagnostizierte primäre Krebserkrankung übermittelt werden;

- die Hospital Episode Statistics-Datensätze (HES), die alle stationären Aufnahmen, ambulanten Termine und Unfall- und Notfallbesuche beschreiben;
- den Systemic Anti-Cancer Therapy-Datensatz (SACT), der detaillierte Daten zur systemischen Behandlung von Patienten enthält, die vom NHS behandelt oder finanziert werden;
- der National Radiotherapy Datensatz (RTDS), der Informationen zur Strahlentherapiebehandlung für jeden Termin in England enthält;
- Sterberegisterdaten, die vom Office for National Statistics (ONS) bereitgestellt wird.

Das SACT wurde seit April 2021 schrittweise eingeführt. Gemäß den Richtlinien von PHE waren Teilnahme und Vollständigkeit für Analysen ab Januar 2013 geeignet.

Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern

Die Definition und Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern wurden alle im Studienprotokoll definiert und beschrieben (⁴⁴GSK, 2021).

Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch

Die Kodierung für das Projekt erfolgt nach standardisierten Kriterien (⁴⁵Henson, et al., 2020). Die Qualitätssicherung erfolgt unabhängig durch Health Data Insight (HDI) und PHE.

Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung

Das PHE schreibt jährliche Schulungen zu Datenschutz, Sicherheit und Vertraulichkeit vor.

Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Studienprotokoll klar definiert und beschrieben (⁴⁴GSK, 2021).

SOP-System zur Datenerhebung

Die Verknüpfung und Extraktion der Daten erfolgte anhand etablierter SOPs, die durch PHE festgelegt wurden.

Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])

Die Qualität der analysierten Datensätze wird durch standardisierte Verfahren überprüft (⁴⁵Henson, et al., 2020; ⁴⁶Bright, et al., 2020). Die Kodierung für das Projekt erfolgt anhand von SOPs, und wird unabhängig von HDI oder PHE durchgeführt.

Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register

Die Studie folgt dem genehmigten Protokoll (⁴⁴GSK, 2021). Der programmierte Code der Analyse wird von GSK bereitgestellt.

Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers

Der NCRAS wird von PHE betrieben und ist damit eine staatlich organisierte Einrichtung.

Nachhaltige Finanzierung

Der NCRAS wird von PHE betrieben und finanziert und ist damit eine staatlich organisierte Einrichtung.

Allgemeine Kriterien, die regelhaft für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind*Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen*

Für die Angaben zur Erkrankung und Ereignissen werden exakte Datumsangaben verwendet (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

Das NCRAS bietet detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie. Dies beinhaltet Angaben zum Wirkstoff, Dosierung und dem jeweiligen Datum der Anwendung (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)

Als frühestes Datum für den Studieneintritt wurde der 01.01.2013 definiert. Als spätestes Datum für den Studieneintritt wurde der 31.12.2018 definiert. Dadurch wurde ein Follow-up von mindestens 1,75 Jahren gewährleistet (30.09.2020). Aufgrund von Verzögerungen zwischen dem Auftreten von Ereignissen, der Erfassung der zugehörigen Daten, der Übermittlung an das CAS und der Verarbeitung für die Analyse ist das zum Zeitpunkt der Analyse der aktuellste Studienzeitraum (⁴⁴GSK, 2021; ⁴⁵Henson, et al., 2020).

Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können*Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)*

Alle Registrierungen im Register werden nach internationalen Standards kodiert. Seit 2013 werden die Lokalisation und die Morphologie des Tumors anhand der Klassifikation der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für Onkologie (ICD-O3) kodiert. Alle Tumore werden mit einem spezifischen Klassifizierungscode für Lage, Morphologie und Verhalten kodiert, der eine ausreichende Granularität erfasst, um ihn auf andere wichtige kodierende Klassifizierungssysteme abzubilden, einschließlich ICD-10 (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Verwendung valider Standard-Erhebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)

Für die vorliegende Analyse wurden keinen Erhebungsinstrumente in Form von Fragebögen, Skalen oder Tests verwendet.

Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)

Seit der Gründung von PHE im Jahr 2013 gab es mindestens 260 Publikationen, die auf englischen Krebsregistrierungsdaten basierten (Stand: 6. April 2018). Dabei wurden die Registerdaten häufig auch als Follow-up für randomisierte kontrollierte Studien verwendet (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen

Das CAS des NCRAS verknüpft eine Vielzahl von Datenquellen. Aufgrund des hohen Maßes an Standardisierung können diese Daten ideal miteinander kombiniert werden. Auch die Verlinkung mit anderen Datenquellen ist möglich (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist*Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe*

Die Selektion der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom erfolgte schrittweise. Eine detaillierte Beschreibung wurde im Abschnitt zur Methodik des indirekten Vergleichs gegeben und im Protokoll beschrieben (⁴⁴GSK, 2021).

Darüber hinaus gibt es keinen Grund davon auszugehen, dass eine Selektion von Patientinnen durch das Register stattfindet. Wie in Henson et al (2020) beschrieben wird, verfolgt das NCRAS als staatliche Organisation das Ziel eines nationalen, in Echtzeit wachsenden und umfassenden Krebsregisters für England. Um dies zu erreichen, erhält das NCRAS Daten aus dem gesamten NHS (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkt

Ab der Aufnahme in das Register werden alle Krankheits- und Therapie-relevanten Daten der Patientinnen erhoben. Die Erhebung endet erst mit dem Tod einer Patientin. Patientinnen, die ausgewandert sind oder ihr Einverständnis zurücknehmen werden ab dem entsprechenden Zeitpunkt zensiert. Aufgrund von Verzögerungen zwischen dem Auftreten von Ereignissen, der Erfassung der zugehörigen Daten, der Übermittlung an das CAS und der Verarbeitung für die Analyse wird bei der Vollständigkeit der Daten mit einer Verzögerung von etwa einem Jahr gerechnet. Kleinere Änderungen sind danach weiterhin möglich treten jedoch nur in Ausnahmefällen auf (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Richtigkeit der Daten

Die Registerdaten werden vom NCRAS, das Teil von Public Health England ist, gesammelt, gepflegt und qualitätsgesichert (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder

Durch das Register werden nicht alle potenziellen Confounder, wie z.B. Rauchen, erhoben. Allerdings werden Seitens PHE und NCRAS große Bemühungen unternommen direkt

krankheitsrelevante Informationen wie ECOG Status und Grade möglichst vollständig zu erheben (⁴⁵Henson, et al., 2020).

Datenkonsistenz über die Zeit

Eine wesentliche Stärke der von NCRAS gesammelten und aufbereiteten Daten ist die vollständige Erfassung aller Menschen mit einer Krebsdiagnose in England. Dies ermöglicht die Berechnung repräsentativer nationaler epidemiologischer Maße für alle Krebsarten, einschließlich seltener Arten wie Augen- und Herzkrebs. Bei longitudinalen Analysen gilt jedoch die Limitation, dass sich die klinischen und kodierenden Definitionen von invasivem Krebs, sowie die Liste der spezifischen Krebsarten, die registriert werden, sich im Laufe der Zeit geändert haben. Zum Beispiel gab es Änderungen darin, welche Tumore als invasiver Blasenkrebs registriert werden. Entsprechende Änderungen werden in der Kodierungspraxis von den regionalen Krebsregistern nicht immer umgehend und konsequent übernommen, was zu irreführenden Trends in der gemeldeten Inzidenz führen kann (⁴⁵Henson, et al., 2020). Allerdings sind der Zeitraum und die Indikation der vorliegenden Analyse nicht von derartigen Änderungen betroffen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RUBY (4010-03-001)	Nein*	Ja	laufend	Ca. 7 Jahre	Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel, Dostarlimab, Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, Placebo, Dostarlimab + Niraparib
*Die Studie RUBY war keine Zulassungsstudie für den Erhalt der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“. Die Studie zählt zu den spezifischen Maßnahmen, die der Zulassungsinhaber nach der Zulassung innerhalb eines festgelegten Zeitraums abschließen muss.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

17. März 2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RUBY (4010-03-001)	E1

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

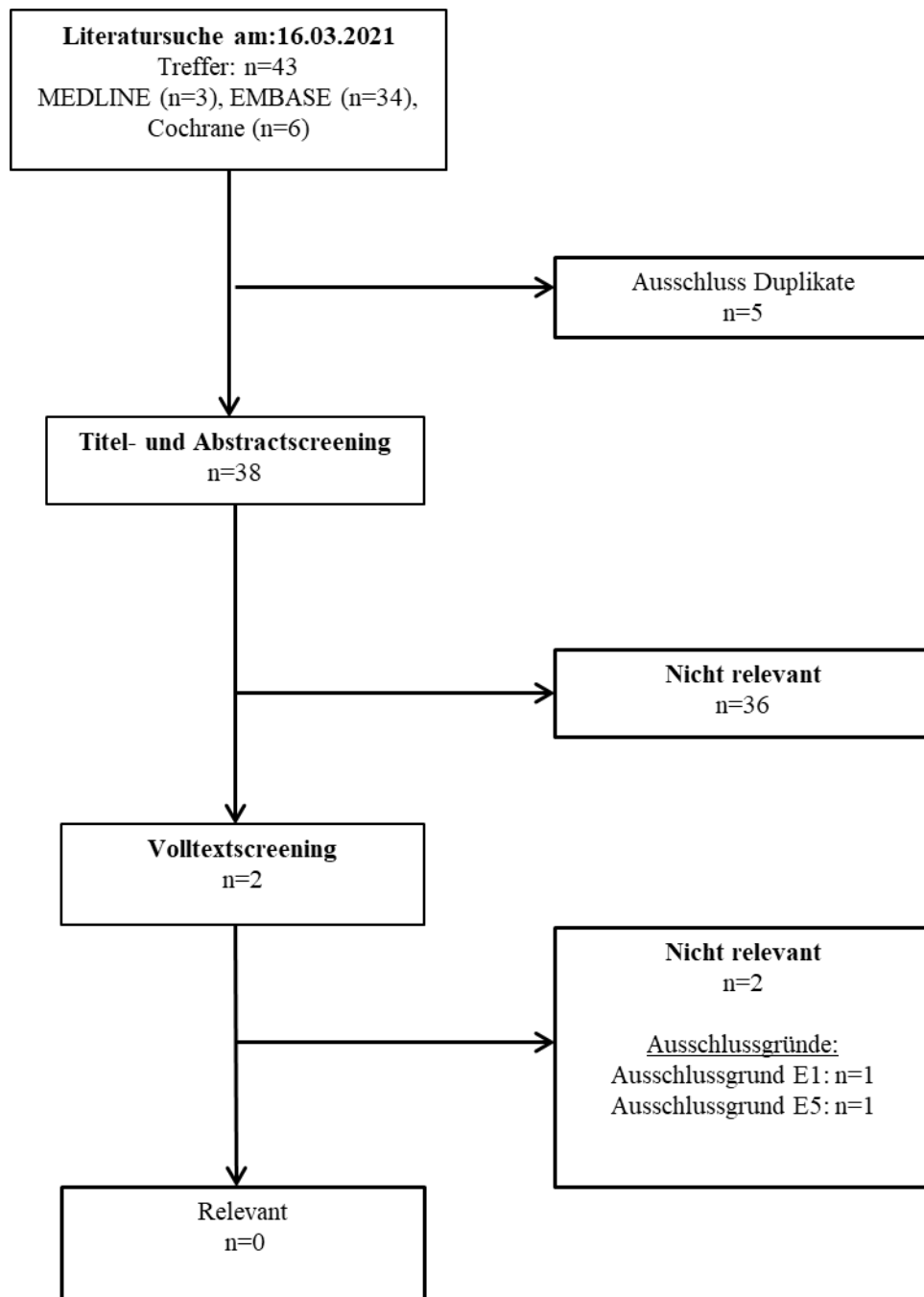


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Keine relevante RCT identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

16.03.2021

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

16.03.2021

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien gefunden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

Die Suche nach weiteren Untersuchungen die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches sind in Kapitel 4.3.2.3. vorgenommen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des IT-T-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GARNET (4010-01-001)	ja	ja	laufend	Ca. 6 Jahre Datenschnitte bisher: 08.07.2019 und 01.03.2020	Dostarlimab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

17. März 2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

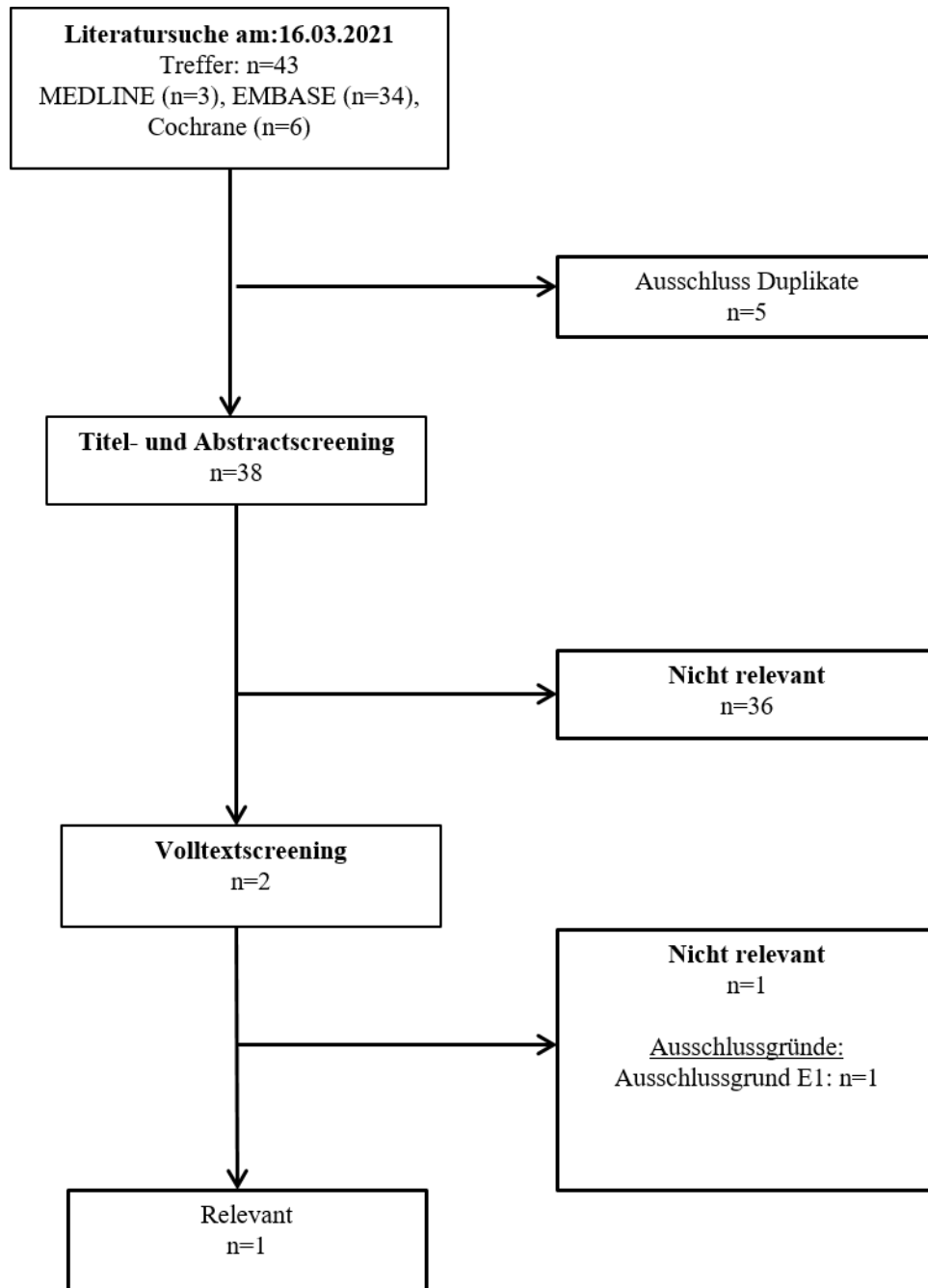


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

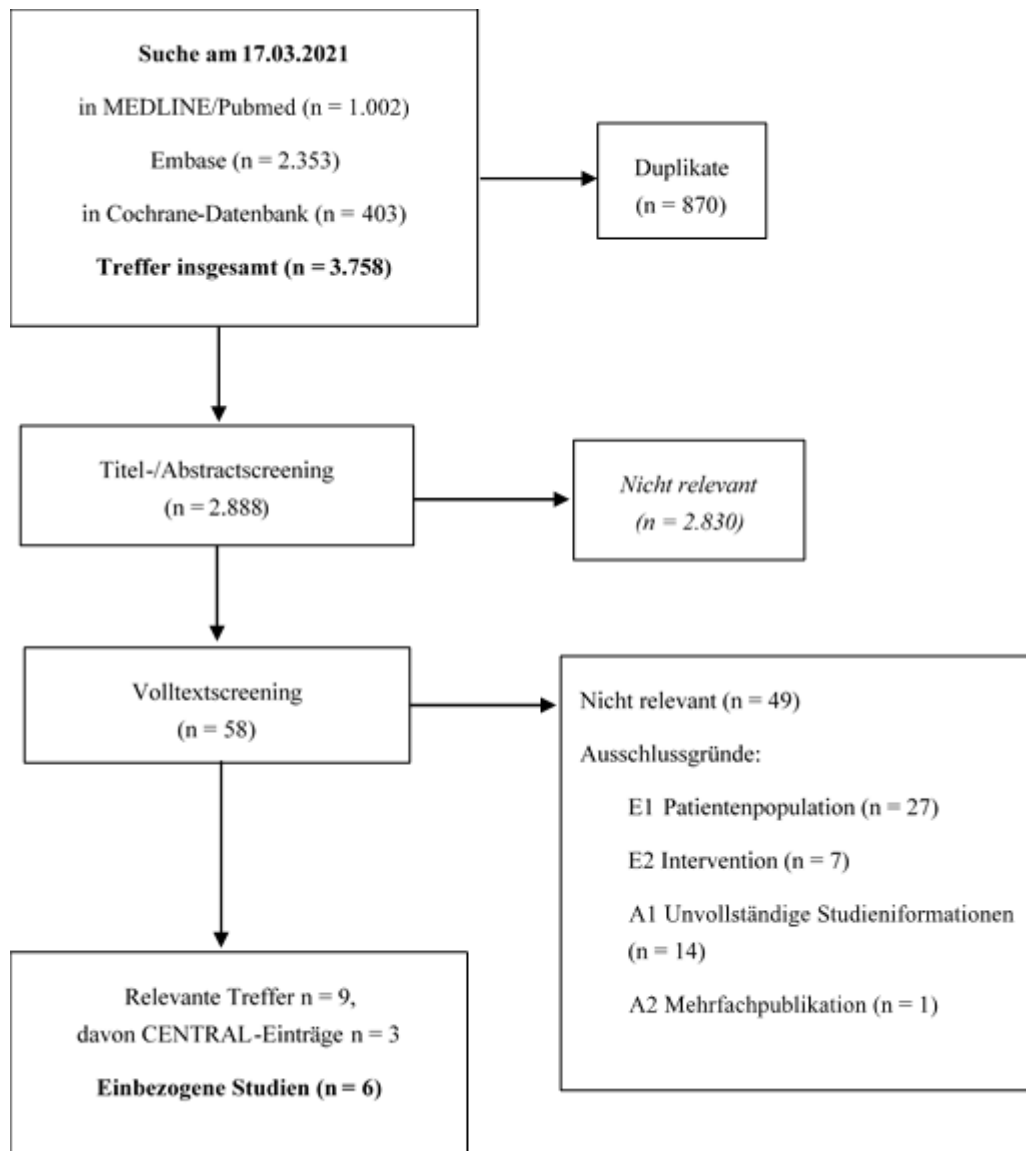


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT

4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
4010-01-001 (GARNET)	clinicaltrials.gov: NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> - WHOICTRP: NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit ZVT-Medikation

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZoptEC	ClinicalTrials.gov NCT01767155 (⁴⁸ ClinicalTrials.gov, 2018) EUCTR EudraCT 202-005546-38 (⁴⁹ EUCTR, 2013) WHOICTRP (⁵⁰ ICTRP, 2013) AMIS 2012-005546-38 (⁵¹ PharmNet.Bund, 2017)	Nein	Ja	abgeschlossen
IXAMPLE2 (McMeekin)	ClinicalTrials.gov NCT00883116 (⁵² ClinicalTrials.gov, 2017) EUCTR EudraCT 2008-0071677-16 (⁵³ EUCTR, 2008) WHOICTRP NCT00883116(⁵⁴ ICTRP, 2017)	Nein	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel: 16. März 2021

Studien mit der ZVT: 17 März 2021

4.3.2.3.5 Studien aus der Suche auf der G-BA Seite

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit der ZVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel: 16. März 2021

Studien mit der ZVT: 17. März 2021

4.3.2.3.6 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-39: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
4010-01-001 (GARNET)	ja	ja	nein	ja , Datenschnitt Juli 2019: (⁵⁵ Tesaro, 2019) aktuellster Datenschnitt März 2020: (⁵⁶ GSK, 2020; ⁵⁷ Tesaro, 2020)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>WHOICTRP:</u> NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020)	ja (⁵⁸ Oaknin, et al., 2020)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
ZoptEC	nein	nein	ja	Ja (¹ Aeterna Zentaris, 2017)	ClinicalTrials.gov NCT01767155 (⁴⁸ ClinicalTrials.gov, 2018) EUCTR EudraCT 202-005546-38 (⁴⁹ EUCTR, 2013) WHOICTRP NCT01767155 (⁵⁰ ICTRP, 2013) AMIS 2012-005546-38 (⁵¹ PharmNet.Bund, 2017)	Ja (⁵⁹ Miller, et al., 2018)m Cochrane*: (⁶⁰ CCRCT, 2019)
McMeekin (IXAMPLE2)	nein	nein	ja	nein	ClinicalTrials.gov NCT00883116 (⁵² ClinicalTrials.gov, 2017)* EUCTR EudraCT 2008-0071677-16 (⁵³ EUCTR, 2008) WHOICTRP NCT00883116 (⁵⁴ ICTRP, 2017)	Ja (² McMeekin, et al., 2015) Cochrane*: (⁶¹ CCRCT, 2019, ⁶² CCRCT, 2020)
Julius	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (³ Julius, et al., 2013)
Mazgani	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (⁴ Mazgani, et al., 2008)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Rubinstein	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (⁵ Rubinstein, et al., 2019)
Makker	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (⁶ Makker, et al., 2013)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Die gelisteten Registereinträge wurden bei der bibliografischen Literaturrecherche innerhalb der Datenbank: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ identifiziert						

Tabelle 4-40: Studienpool –Durchgeführte indirekte Vergleiche

Studie	verfügbare Quellen ^a		
	Studienbericht/ Technischer Bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
GARNET vs. ZoptEC	(³³ GSK, 2021)	nein	nein
GARNET vs. Aggregierte Daten aus Publikationen (McMeekin, Julius, Mazgani, Rubinstein, Makker)	(³⁶ GSK, 2021)	nein	nein
GARNET vs. Englisches Register (217216)	(⁷ ICON, 2021)	nein	nein

4.3.2.3.7 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GARNET	Multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosisesskalationsstudie, die in 2 Teilen durchgeführt wird	Für dieses Dossier relevant: Part 2B, <i>Kohorte A1</i> : Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom	Dostarlimab Part 2B/Kohorte A1 Letzter verfügbarer Datenschnitt am 01.03.2020: (129 Patientinnen in der ITT/Safety-Population)	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung begann in Zyklus 1/Tag 1. Patientinnen, die keine inakzeptable Toxizität oder Progressive Erkrankung (PD) aufweisen, können bis zu 2 Jahre lang behandelt werden. Die Studienbehandlung kann über 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden, wenn die Patientin weiterhin von der Behandlung profitiert. <u>Nachbeobachtung:</u> Abschluss-Visite nach 30 Tage (während der Zyklen 1 bis 4) oder 42 Tage (nach Zyklus 4) (± 7 Tage) nach der letzten	Part 2B in 123 Studienzentren in: Kanada, Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> Beurteilung der Antitumoraktivität von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom bezogen auf die objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer der Response (DOR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> DCR, irDCR irDOR PFS, irPFS irORR OS Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4-E aufgeführt

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Verabreichung der Studienmedikation Sicherheitsbeobachtung 90 Tage (± 7 Tage) nach dem letzten Tag der Verabreichung der Studienmedikation. <u>Langzeit Follow-up:</u> Telefonische Beurteilung des Überlebensstatus alle 90 Tage (± 14 Tage). Datum der ersten Rekrutierung: 10.04.2017 (Rekrutierung in Kohorte A2 abgeschlossen, in Kohorte A1 laufend). 1. Datenschnitt am 08.07.2019 (geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt am 01.03.2020 (geplante Interimsanalyse)		

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZoptEC	Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von AEZS-108 und Doxorubicin	Patientinnen mit fortgeschrittenen, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, die eine chemotherapeutische Behandlung mit Platin und Taxan erhielten (entweder als adjuvante oder als Erstlinienbehandlung) und einen Progress hatten	AEZS-108 vs. Doxorubicin Für dieses Dossier relevante Intervention: Doxorubicin 511 Patientinnen in der ITT-Population und 1:1 randomisiert, davon erhielten 255 Patientinnen Doxorubicin 501 Patientinnen in der mITT/Safety-Population, davon erhielten 249 Patientinnen Doxorubicin	<u>Behandlung:</u> Das Ansprechen sollte alle 3 Zyklen evaluiert werden und frühe Neubewertungen sollten zur Verifizierung eines Ansprechens (mindestens 4 Wochen nach der ersten Beobachtung des Ansprechens) oder bei Verdacht auf einen Progress geplant werden. Patientinnen, die die Behandlung aus einem anderen Grund als einer Progression abgebrochen hatten, sollten alle 12 Wochen bis zur Progression weiter untersucht werden. Alle Patientinnen sollten hinsichtlich des Überlebens beobachtet werden.	Insgesamt 112 Studienzentren in Europa, Nordamerika und Israel: Europa (Bulgarien, Bosnien-Herzegowina, Weißrussland, Tschechien, Russland, Ukraine, Rumänien, Österreich, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Finnland, Großbritannien (damals EU), Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen) Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika, Kanada)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Vergleich der Wirksamkeit anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS), der objektiven Ansprechrate (ORR) und klinische Verbesserungsrate (CBR) Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4-E aufgeführt

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Dat enschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Nachbeobachtung:</u> Patientinnen, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Progression abgebrochen haben, werden in 3-monatigen Abständen bis zum Progress weiter bewertet, um die Zeit bis zu einem Behandlungsabbru ch (Progression/Tod) zu ermitteln. Die Nachbeobachtung bis zur Progression wird bei Patienten ausgesetzt, bei denen eine neue Krebsbehandlung ohne vorherige Dokumentation einer progressiven Erkrankung begonnen wurde. Informationen zum Überlebensstatus		

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				können telefonisch erfasst werden, wenn aus anderen Gründen kein Nachuntersuchungstermin vorgesehen ist. <u>2 geplante Interimsanalysen:</u> die erste zur Futility nach ca. 128 Todesfällen und die zweite zur Sicherheit und Wirksamkeit nach ca. 192 Todesfällen. Die endgültige Analyse sollte nach ca. 384 Todesfällen durchgeführt werden.		
McMeekin	Multizentrische, offene, randomisierte Phase III Studie (NCT00883116)	Patientinnen mit fortgeschrittenen, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, die nicht durch lokale Maßnahmen	Ixabepilone vs. Doxorubicin oder Paclitaxel ¹ Für dieses Dossier relevante Intervention:	29,6 Monate (17.08.2009 bis 07.02.2012) 1 geplante Interimsanalyse Futility-Analyse von OS	90 Zentren in 19 Ländern (Nordamerika, Europa, Lateinamerika, Australien und Asien/Japan)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS (nur Patientinnen mit messbarer Erkrankung), beste objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens, Zeitspanne bis

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		heilbar sind, und ein Karnofsky Performance Status ≥ 70 haben	Behandlungsarm: Paclitaxel oder Doxorubicin (496 Patientinnen unter Behandlung und 1:1 randomisiert, davon 248 Patientinnen im relevanten Behandlungsarm, davon erhielten 171 Patientinnen Doxorubicin, 68 Patientinnen Paclitaxel und 9 Patientinnen waren unbehandelt)			zum Ansprechen und Toxizität
Julius	Retrospektive Analyse	Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein rezidivierendes Endometriumkarzinom erhielten zwischen 1996 bis 2006 an der Universität von Texas M. D. Anderson Cancer Center (UTMDACC)	Pegyliertes Liposomales Doxorubicin (PLD) (60 Patientinnen)	Retrospektive Datenerhebung: Die dokumentierten Daten aus dem Studienzeitraum wurden analysiert	Retrospektive Datenerhebung für Patientinnen, die im Anderson Cancer Center der Universität Texas M. D. (UTMDACC) im Zeitraum zwischen dem 01.01.1996 und dem 30.06.2006 mit PLD behandelt wurden	(PFS) sowie die Zeit bis zur Progression (TTP), Einsetzen der Nebenwirkung, Dauer und Behandlung der Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Magzani	Retrospektive Analyse	Erneuter Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, die anfänglich mit Carboplatin plus Paclitaxel behandelt wurden und einen Rückfall erlitten für den Zeitraum von 1995-2007	Carboplatin und Paclitaxel (111 Patientinnen mit rezidivierendem EC, 52 davon wurden mit einer Chemotherapie behandelt und wiederum davon bekamen 31 Patientinnen eine erneute Carboplatin und Paclitaxel Behandlung)	Retrospektive Datenerhebung im August 2007: Die dokumentierten Daten aus dem Studienzeitraum wurden analysiert	Retrospektive Datenerhebung für Patientinnen, die im Zeitraum von 1995-2007 im British Columbia Cancer Agency Zentren mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden	Komplettes Ansprechen (CR), Teilansprechen (PR), Progressive Erkrankung (PD), Stabile Erkrankung (SD), NED (nicht evaluierbare Erkrankung), PFS und OS wurden ab Datum des Rückfalls berechnet
Rubinstein	Retrospektive Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	Erneute Platin-basierte Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung im MSKCC zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 erhielten	Carboplatin und Paclitaxel (20 Patientinnen)	1 Datenschnitt (Datum unbekannt)	Retrospektive Datenerhebung für Patientinnen, die im Zeitraum von 01.2000 bis 12.2014 im MSKCC mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden	Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Makker	Retrospektive Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	Patientinnen mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung im MSKCC von 1995 bis 2009 erhielten und einen Progress hatten und Doxorubicin als Zweitlinienbehandlung erhielten	Doxorubicin nach Carboplatin und Paclitaxel (17 Patientinnen)	Retrospektive Datenerhebung: Die dokumentierten Daten aus dem Studienzeitraum wurden analysiert	Retrospektive Datenerhebung für Patientinnen, die im Zeitraum von 1995 bis 2009 im MSKCC mit Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung und Doxorubicin als Zweitlinienbehandlung erhielten	PFS nach Paclitaxel und Carboplatin/Doxorubicin Behandlung, bestimmt ab Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression. OS nach Paclitaxel und Carboplatin/Doxorubicin Behandlung, bestimmt ab Behandlungsbeginn bis Tod oder dem Datum der letzten Nachverfolgung. Toxizität, beurteilt anhand der klinischen Dokumentation
¹ Patientinnen <u>mit</u> einer Anthrazyklin-basierten/zytotoxischen Vorbehandlung wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Ixabepilone oder Paclitaxel zugewiesen Patientinnen <u>ohne</u> einer Anthrazyklin-basierten/zytotoxischen Vorbehandlung wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Ixabepilone oder Doxorubicin zugewiesen						

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Real-World Evidence Studie zum Vergleich der GARNET mit dem englischen Register

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
217216 (Studie Vergleich NCRAS Registerdaten gegen GARNET-Kohorte)	Nicht interventionelle Studie, in der die Wirksamkeit von Dostarlimab indirekt gegenüber der Wirksamkeit alternativer (historischer) Behandlungen (nach geltendem UK Behandlungsparadigma) verglichen wird. Eine „echte Welt“-Kohorte dient hierbei als synthetischer Kontroll-Arm	Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadien IIIB, IIIC oder IV), deren Daten (Charakteristika, Behandlungen und deren Ergebnisse) über eine englische Gesundheitsdatenbank (NCRAS) zum Abgleich zur Verfügung standen. Die Patientinnen waren progredient und hatten höchstens 2 vorherige Chemotherapie-Linien erhalten, von denen mindestens eine Platin-basiert sein musste. Wohnhaft in UK zum Zeitpunkt der Diagnose, diese musste im Zeitraum 1.1.2013 – 31.12.2018 gestellt worden sein und	Es wurden Daten von 999 Patientinnen aus dem Register ausgewertet (Datenbasis); darunter waren 501 Patientinnen mit ECOG $\leq$ 1: Behandlungen erfolgten nach geltendem UK Behandlungsparadigma; höchstens 2 Chemotherapien, eine davon Platin-basiert Aus der GARNET-Studie wurden 129 Patientinnen für den Vergleich herangezogen.	Für die GARNET-Vergleichskohorte war der Datenschnitt IA2 relevant, der im März 2020 erfolgte. Im Mai 2020 wurde dann noch eine zielgerichtete Literaturrecherche durchgeführt, um prognostische Faktoren zu identifizieren.	Die Daten wurden vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2018 gesammelt. In die Datensammlung gingen nur Daten von in UK lebenden Patientinnen ein.	Primär: Vergleich des Gesamt-Überlebens (OS) zwischen der GARNET-Kohorte und der „Real-World“-Register-Kohorte

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		mindestens 18 Jahre alt. Ausschlusskriterien: Die Diagnose durfte nicht nur aus dem Totenschein ersichtlich sein. Es war kein Krankheitsstadium dokumentiert; es war kein Alter bei Diagnose dokumentiert				

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vorbehandlung Begleitmedikation
GARNET	Dostarlimab	Vorbehandlung mit verfügbaren Krebstherapien oder Intoleranz gegen eine Behandlung z.B. Platin-Dublett-Therapie

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden

Studie	Intervention	Vorbehandlung Begleitmedikation
ZoptEC	AEZS-108 vs. Doxorubicin Für dieses Dossier relevante Intervention: Doxorubicin	chemotherapeutisches Regime mit Platin und Taxan (entweder als Adjuvans oder als Erstbehandlung)
McMeekin	Ixabepilone vs. Doxorubicin oder Paclitaxel ¹ Für dieses Dossier relevante Intervention: Paclitaxel oder Doxorubicin ¹ ¹ Patientinnen mit einer Anthrazyklin-basierten/zytotoxischen Vorbehandlung wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Ixabepilone oder Paclitaxel zugewiesen Patientinnen ohne einer Anthrazyklin-basierten/zytotoxischen Vorbehandlung wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Ixabepilone oder Doxorubicin zugewiesen	• bis zu 2 vorherige zytotoxische Chemotherapien, eine davon Platin-basiert • beliebige Anzahl vorheriger nicht-zytotoxischer Behandlungen, z.B. monoklonale Antikörper, Zytokine, Signaltransduktions-Inhibitoren oder Hormontherapie • vorausgegangene Strahlentherapie • Hormon-Ersatztherapie
Julius	Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	nicht Chemotherapie – naïve; alle Patientinnen hatten mindestens eine Chemotherapie vor der Behandlung mit PLD erhalten (retrospektive Studie)
Magzani	Carboplatin und Paclitaxel	Carboplatin plus Paclitaxel als anfängliche Behandlung (wiederholte Behandlung; retrospektive Studie)
Rubinstein	Carboplatin und Paclitaxel	Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung (erneute Behandlung; retrospektive Studie)
Makker	Doxorubicin nach Carboplatin und Paclitaxel	Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung (retrospektive Studie)

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen zum indirekten Vergleich mit Real-World Evidence

Studie	Intervention	Vorbehandlung Begleitmedikation
217216 (Vergleich GARNET mit englischen NCRAS Registerdaten)	Es handelt sich hier um eine nicht-interventionelle Studie. Die Behandlungen erfolgten nach geltendem UK Behandlungsparadigma.	Für Register-Patientinnen, die für einen Vergleich herangezogen wurden, galt: Behandlung mit höchstens 2 Chemotherapien, eine davon musste Platin-basiert sein. Die Patientinnen durften auch chirurgisch und radiologisch vorbehandelt sein. Nahezu alle Patientinnen (99,3%) der Register-Kohorte hatten nach Wiederauftreten der Erkrankung eine Platin-Dublett-Behandlung erhalten. Da die Patientinnen aus dem Register nach aktuellem Behandlungsstandard versorgt wurden, gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Begleitmedikation.

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen die zum indirekten Vergleich herangezogen werden

GARNET	
Population	Safety-Population
N	129
Alter (Jahren)	
Mittelwert (StD)	63,1 (8,72)
Median	64,0
Spannweite	39-80
<65 Jahre, n (%)	66 (51,2)
≥65 Jahre, n (%)	63 (48,8)*

GARNET	
Population	Safety-Population
BMI (Kg/m²)	
Mittelwert (StD)	29,68 (8,083)
Median	29,02
Spannweite	13,6–53,9
Ethnizität	
Weiß, n (%)	98 (76,0)
Schwarz, n (%)	3 (2,3)
Asiatisch, n (%)	5 (3,9)
Amerikanisch/Alaska-indianisch, n (%)	3 (2,3)
Unbekannt oder nicht angegeben, n (%)	20 (15,5)
Baseline ECOG Performance Score	
0, n (%)	55 (42,6)
1, n (%)	74 (57,4)
Behandlungshistorie, n (%)	
1 Vortherapie	82 (63,6)
2 Vortherapien	32 (24,8)
3 Vortherapien	11 (8,5)
≥4 Vortherapien	4 (3,1)
Vorherige adjuvante Chemotherapie	129 (100)
Vorherige Operation	116 (89,9)
Vorherige Radiotherapie	94 (72,9)

GARNET	
Population	Safety-Population
Histologie, n (%)	
Endometrioid Typ I	85 (65,9)
Endometrioid Typ II	43 (33,3)
Seröses Karzinom	5 (3,9)
Klarzelliges Karzinom	1 (0,8)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,8)
Undifferenziertes Karzinom	5 (3,9)
Gemischtes Karzinom	7 (5,4)
Unspezifiziert	17 (13,2)
Andere	7 (5,4)
Unbekannt	1 (0,8)
FIGO Stadium (aktuellste)	
I	13 (10,1)
II	4 (3,1)
III	24 (18,6)
IV	86 (66,7)
Unbekannt	2 (1,6)
* Eigene Berechnung Quelle: ⁽⁶³⁾ Tesaro, 2020, Tabelle 14.1.5.1a, 14.1.6.1a, 14.1.13.1a)	

Die Charakterisierung der Teilpopulationen der GARNET, die für die indirekten Vergleiche herangezogen werden befinden sich zu sätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	ZoptEC Doxorubicin	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel	Makker Doxorubicin	Julius Pegylated liposomal doxorubicin	Rubinstein Paclitaxel+ Carboplatin	Mazgani Paclitaxel+ Carboplatin
N	255	248, davon Doxorubicin, n=171 und Paclitaxel, n=68; Unbehandelt n=9	17	60	20	31
Alter (Jahre)						
Mittelwert (StD)	63,8 (8,81)	NB	NB	66,8 (9,6)	NB	NB
Median	64,0	64,0	57	67,0	67	NB
Spannweite	28–87	33–88	36–78	34–87	40–83	NB
<65 Jahre, n (%)	136 (53,3)	139 (56*)	NB	NB	NB	NB
≥65 Jahre, n (%)	119 (46,7)	109 (44*)	NB	NB	NB	NB
BMI (Kg/m2)						
Mittelwert (StD)	NB	NB	NB	29,8 (8,2)	NB	NB
Median	NB	NB	NB	28,2	30	NB
Spannweite	NB	NB	NB	19,8–49,6	23–44	NB
Ethnizität, n (%)						
Kaukasisch	240 (94,1)	213 (86)	16 (94,1)	44 (73,3)	NB	NB
Schwarz	7 (2,7)	18 (7)	1 (5,9)	NB	NB	NB
Asiatisch	5 (2,0)	5 (2,0)	NB	NB	NB	NB
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifische Insulaner	1 (0,4)	NB	NB	NB	NB	NB
Hispanisch	NB	NB	NB	6 (10,0)	NB	NB

Studie Behandlungsarm	ZoptEC Doxorubicin	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel	Makker Doxorubicin	Julius Pegylated liposomal doxorubicin	Rubinstein Paclitaxel+ Carboplatin	Mazgani Paclitaxel+ Carboplatin
Afroamerikanisch	NB	NB	NB	10 (16,7)	NB	NB
Andere	2 (0,8)	12 (5)	NB	NB	NB	NB
ECOG Performance Status, n (%)						
0	125 (49,2)	NB	8 (47,0)	NB	NB	NB
1	118 (46,5)	NB	7 (41,2)	NB	NB	NB
2	11 (4,3)	NB	2 (11,8)	NB	NB	NB
Karnofsky Performance Status, n (%)						
100	NB	86 (35)	NB	NB	NB	NB
90	NB	79 (32)	NB	NB	NB	NB
80	NB	64 (26)	NB	NB	NB	NB
70	NB	16 (6)	NB	NB	NB	NB
60**	NB	2 (1)	NB	NB	NB	NB
Nicht berichtet	NB	1 (0,4)	NB	NB	NB	NB
Behandlungshistorie, n (%)						
Vorherige adjuvante Chemotherapie	92 (36,9)	140 (57)	NB	NB	NB	NB
Vorherige Operation	222 (89,2)	NB	NB	NB	NB	NB
Vorherige Radiotherapie	138 (55,4)	NB	NB	NB	NB	NB
Histologie, n (%)						
Endometrioid	164 (64,3)	138 (56)	5 (29,4)	NB	3 (15)	19 (61)
Seröses Karzinom	65 (25,5)	74 (30)	5 (29,4)	NB	7 (35)	12 (39)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Behandlungsarm	ZoptEC Doxorubicin	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel	Makker Doxorubicin	Julius Pegylated liposomal doxorubicin	Rubinstein Paclitaxel+ Carboplatin	Mazgani Paclitaxel+ Carboplatin
Klarzelliges Karzinom	4 (1,6)	18 (7)	1 (5,9)	NB	NB	NB
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	NB	NB	NB	NB	NB
Undifferenziertes Karzinom	NB	NB	2 (11,8)	NB	NB	NB
Gemischtes Karzinom	NB	NB	4 (23,5)	NB	3 (15)	NB
Andere	22 (8,6)	17 (7)	NB	NB	7 (35,0)	NB
FIGO Stadium (aktuellstes), n (%)						
I	NB	NB	NB	NB	5 (25)	NB
II	NB	NB	NB	NB	3 (15)	NB
III	NB	NB	3 (17,6)*	NB	7 (35)	NB
IV	NB	NB	14 (82,4)	NB	5 (25)	NB
Fortgeschritten (Stadium III/IV)	94 (36,9)	NB	NB	NB	NB	NB
Metastasierend	90 (35,3)	NB	NB	NB	NB	NB
Rezidivierend	71 (27,8)	NB	NB	NB	NB	NB
NB=Nicht berichtet *eigene Berechnung ** in Publikation von McMeekin et al. 2015 (² McMeekin, et al., 2015) als 70 deklariert						
Quelle: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 11-2, 11-3; ² McMeekin, et al., 2015, Tabelle 1; ³ Julius, et al., 2013, Tabelle 1; ⁴ Mazgani, et al., 2008; ⁵ Rubinstein, et al., 2019; ⁶ Makker, et al., 2013, Tabelle 1; ⁵³ EUCTR, 2008)						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Kohorten des UK Registers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 217216 Population	N	Alter (Jahre) n (%)		ECOG Performance Status - Index n (%)			FIGO Stadium bei Erstdiagnose n (%)		Ethnizität n (%)			
		<65	≥65	0	1	Unbe- kannt	Stadium I/II	Stadium III/IV	Schwarz	Weiß	Andere	Unbe- kannt
Kohorte 1 (englisches Register)												
	999	428 (42,8)	571 (57,2)	320 (32,0)	181 (18,1)	498 (49,8)	221 (22,1)	778 (77,9)	57 (5,7)	841 (84,2)	78 (7,8)	23 (2,3)
Kohorte 2 (englisches Register)												
	501	202 (40,3)	299 (59,7)	320 (63,9)	181 (36,1)	0	121 (24,2)	380 (75,8)	21 (4,2)	439 (87,6)	33 (6,6)	8 (1,6)
Quellen: ⁶⁴ GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.2)												

Studie 217216 Population	N	Chirurgie bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom n (%)		Histologie bei Erstdiagnose n (%)			Anzahl der vorherigen Platin- basierten Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium n (%)			Krankheitsgrad bei Erstdiagnose n (%)		
		ja	nein	Endom- etrioid	Nicht endome- trioid	Unbe- kannt	0	1	2+	Grad 1/2	Grad 3/4	Unbe- kannt
Kohorte 1 (englisches Register)												
	999	815 (81,6)	184 (18,4)	424 (42,4)	575 (57,6)	0	0	999 (100,0)	0	274 (27,4)	389 (38,9)	336 (33,6)
Kohorte 2 (englisches Register)												
	501	413 (82,4)	88 (17,6)	213 (42,5)	288 (57,5)	0	0	501 (100,0)	0	141 (28,1)	206 (41,1)	154 (30,7)

Quellen: ⁶⁴GSK, 2020, Tabelle 3.1, 3.2)

Die Charakterisierung der Studienpopulation (GARNET im Vergleich zu den Szenarien des englischen Registers) befindet sich im Anhang 4-G.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der pivotalen Zulassungsstudie GARNET handelte es sich um eine einarmige, also unkontrollierte Studie, daher mussten weitere Datenquellen herangezogen werden, um einen Vergleich von Dostarlimab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu ermöglichen. Hierzu wurden 7 relevante Datenquellen identifiziert, die im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden:

In allen Studien wird die Wirksamkeit von Dostarlimab bzw. der jeweiligen ZVT anhand der patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (OS) bewertet. Wenn nichts anders angegeben, erfolgte die Beobachtung von OS ab Behandlungsbeginn bis zum Versterben der Patientin oder bis zum Datum der letzten Nachverfolgung im Rahmen der Studie. Darüber hinaus wurden die Endpunkte PFS, ORR, EORTC QLQ-30 und Sicherheitsanalysen bei verfügbarer und geeigneter Datenlage für einen Vergleich herangezogen. Die Beobachtungszeit für PFS erstreckte sich vom Behandlungsbeginn bis zur gesicherten Progression.

In der GARNET-Studie wurden die Patientinnen bis zu 2 Jahre mit Dostarlimab behandelt. Es erfolgte eine Nachbeobachtung alle 90 Tage, solange die Studie andauerte oder bis zum Versterben der Patientin. Ein erster Datenschnitt wurde im Januar 2019 zur Evaluation der vorläufigen Wirksamkeit von Dostarlimab durchgeführt; es waren 2 Interimsanalysen geplant und diese wurden planmäßig durchgeführt, so dass Daten zu folgenden Datenschnitten vorliegen: Juli 2019, März 2020.

ZoptEC: Es werden individuelle Patientendaten (IPD) aus der GARNET-Studie mit IPD aus dem Kontrollarm (Doxorubicin) der randomisierten kontrollierten klinischen Studie verglichen. Wie in der GARNET-Studie erfolgte eine Nachbeobachtung alle 90 Tage, diese wurde jedoch bei Fortschreiten der Erkrankung beendet. Es wurden 2 Interimsanalysen durchgeführt, eine zur Evaluation des vorläufigen Nutzens der Behandlung (nach dem Eintreten von 128 Todesfällen) und eine zur Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit (nach Eintreten von 192 Todesfällen). Doxorubicin wurde den Patientinnen bis zu einer kumulierten Gesamtdosis von 550 mg/m² verabreicht.

Publikationen: Die in der GARNET-Studie mit Dostarlimab behandelten Patientinnen wurden

- mit aggregierten Daten aus dem Kontrollarm einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (Doxorubicin/Paclitaxel) verglichen (²McMeekin, et al., 2015). Eine Interim-Analyse zur Feststellung des Behandlungsnutzens wurde im Februar 2012 durchgeführt. Die Patientinnen erhielten im Rahmen der Studie 1 – 23 Zyklen (Median = 5) Paclitaxel und 1 – 10 Zyklen Doxorubicin (Median = 4).
- mit aggregierten Daten aus Beobachtungsstudien (retrospektive Analysen, Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel) verglichen (³Julius, et al., 2013; ⁴Mazgani, et al., 2008; ⁵Rubinstein, et al., 2019). In der Studie von Julius et al. erstreckte sich die Analyse über den Zeitraum von 1996 bis 2006, die Patientinnen hatten in der Regel 4,7 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel erhalten; Mazgani et al. analysierten Daten über einen Zeitraum von 1995 bis 2007; die Patientinnen erhielten Carboplatin und Paclitaxel bis zur Progression oder nicht-akzeptabler Toxizität und bei Rubinstein et al. wurden Daten von 2000 bis 2014 in die Analyse einbezogen. Die Patientinnen erhielten Carboplatin und Paclitaxel über 2 – 9 Zyklen (Median = 6 Zyklen).
- mit aggregierten Daten aus einer Beobachtungsstudie (Doxorubicin) verglichen (⁶Makker, et al., 2013). Daten wurden von 1995 bis 2009 analysiert und die Patientinnen hatten 5 – 7 Zyklen (Median = 6 Zyklen) Doxorubicin erhalten.

Bei allen Studienpublikationen wurden keine weiteren Datenschnitte angegeben.

Register-Studie 217216: Es werden IPD aus der GARNET-Studie mit englischen Registerdaten von Patientinnen, die mit in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien behandelt wurden, verglichen. Der Vergleich von Dostarlimab mit englischen Krebsregisterdaten deckt daher nicht nur alle vom G-BA als zweckmäßig erachteten systemischen Chemotherapien ab, sondern berücksichtigt auch individuell angepasste Therapieoptionen und Kombinationen. Die Registerdaten stammen aus dem National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) und berücksichtigen den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2018. Ab Studieneintritt wurden die Patientinnen prospektiv nachverfolgt, bis zum Eintreten der relevanten Ereignisse wie Behandlungsart oder Tod. Gesamtüberleben (OS) wird hier definiert als Zeitspanne vom Beginn der Zweitlinien-Therapie bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. Patientinnen, bei denen keine Nachverfolgung möglich war oder die zum Ende der Studienperiode noch lebten, werden zensiert. Dies bezieht sich notwendigerweise nur auf Patientinnen, deren Behandlungen im Datensatz Systemische Anti-Karzinom-Behandlung erfasst wurden.

Da alle Studien, die zum Vergleich mit der GARNET-Studie herangezogen wurden, die ZVT abbilden, werden diese als relevant für den Versorgungsalltag angesehen

Zudem wird durch einen Vergleich von Dostarlimab mit englischen Registerdaten nicht nur ein breites Spektrum der vom G-BA als zweckmäßig erachteten systemischen Chemotherapien abgedeckt, sondern auch individuell angepasste Therapieoptionen und Kombination.

Mittels einer systematischen Literaturrecherche konnten zusätzlich fünf Studien identifiziert werden, die ZVT-relevante Therapieoptionen (Doxorubicin oder Paclitaxel, oder eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel) im Anwendungsgebiet untersuchten.

4.3.2.3.7.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
GARNET	nein	nein	nein	nein	ja	ja
ZoptEC	ja	ja	nein	nein	ja	ja
McMeekin	ja	ja	nein	nein	ja	ja
Makker	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Julius	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Rubinstein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Mazgani	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Ebene der Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Ebene des Vergleichs
GARNET vs ZoptEC	hoch
GARNET vs. McMeekin	hoch
GARNET vs. Makker	hoch
GARNET vs. Julius	hoch
GARNET vs. Rubinstein	hoch
GARNET vs. Mazgani	hoch
GARNET vs. Englisches Register (217216)	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei allen im Dossier dargestellten und in obiger Tabelle zusammengefassten Vergleichen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT handelt es sich um indirekte Vergleiche ohne einen Brückenkompator. Auch wenn zahlreiche (im Methodenteil im Detail beschriebene) Maßnahmen ergriffen wurden, um das Verzerrungspotenzial des Vergleichs so gering wie möglich zu halten, liegt e in – insbesondere im Vergleich zu einem direkten Vergleich auf Basis eines RCTs – hohes Verzerrungspotenzial für die indirekten Vergleiche vor.

4.3.2.3.8 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität, Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Objektive Ansprechrate	EQ-5D-5L-VAS	EORTC QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse
GARNET	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ZoptEC	ja	ja	ja	nein	ja	ja
McMeekin	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Makker	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Julius	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Rubinstein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Mazgani	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen indirekten Vergleichen

Studie	Mortalität, Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Objektive Responserate	EORTC-QLQ-C30	Unerwünschte Ereignisse
GARNET vs ZoptEC	ja	ja	ja	ja	ja
GARNET vs. McMeekin	ja	nein	ja	nein	ja
GARNET vs. Makker	ja	ja	ja	nein	nein
GARNET vs. Julius	ja	nein	nein	nein	nein
GARNET vs. Rubinstein	ja	ja	ja	nein	nein
GARNET vs. Mazgani	ja	ja	ja	nein	nein
GARNET vs. Englisches Register (217216)	ja	nein	nein	nein	nein

Im Folgenden werden sowohl die deskriptiven Studienergebnisse der Einzelstudien dargestellt, als auch die Auswertungen der jeweiligen indirekten Vergleiche mit Dostarlimab (GARNET). Die indirekten Vergleiche mit der GARNET sind jeweils chronologisch nach den deskriptiven Einzelstudienergebnissen angeordnet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die möglichen indirekten Vergleiche der GARNET (Dostarlimab) mit den weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.8.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Mortalität /Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
4010-01-001 (GARNET)	Das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) ist definiert als die Zeit, beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes durch jegliche Ursache. Personen, von denen zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert. Gesamtüberleben (Tage) = Zeitpunkt Tod/Zensierung – Datum der ersten Dosis + 1 Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und anhand dem 25%, 50% (Median) und 75% Perzentil mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse und Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst. Hinzu kommen die Werte der Verteilungsfunktion zu den Monaten 6, 9 und 12.
ZoptEC	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit, beginnend mit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes durch jegliche Ursache. Patientinnen ohne bestätigten Vitalstatus wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert. Für diejenigen, die während der Studie <u>sterben</u>: Gesamtüberleben (Tage) = Sterbedatum – Randomisierungsdatum + 1; Für diejenigen, die am Ende der Studie <u>leben</u> oder der <u>Vitalstatus nicht ermittelt</u> wurde: Gesamtüberleben (Tage) = Datum der Zensierung – Randomisierungsdatum + 1, mit Zensierungsindikator Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und anhand des Medians mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse und Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst. Hinzu kommen die Werte der Verteilungsfunktion zu den Monaten 6 und 12.
McMeekin	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit, beginnend mit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes (bis zu ca. 26 Monate). Patientinnen, die nicht verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert.
Makker	Das Gesamtüberleben nach einer TC/Doxorubicin-Chemotherapie war definiert als die Zeit, die vom Beginn der TC/Doxorubicin-Behandlung bis zum Tod oder dem Datum des letzten Follow-ups verstrich. Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und anhand des Medians mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse und Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst.
Julius	Zur Operationalisierung des Gesamtüberlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist.
Rubinstein	Zur Operationalisierung des Gesamtüberlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist.
Mazgani	Zur Operationalisierung des Gesamtüberlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist. Das Gesamtüberleben wurde ab dem Zeitpunkt des Rezidivs erfasst. Die zugehörige Überlebenskurve wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) - Vergleiche

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. ZoptEC	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET) und des Doxorubicin-Armes (ZoptEC), auf die Patienten reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen konnten Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET Studie wurden 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine Platin-basierten Vortherapie hatten. Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: • keine Studienmedikation erhalten • Follow-Up >36 Wochen • ECOG Score >2 • fehlende Angaben zum ECOG Score Die Effektschätzung erfolgte über ein gewichtetes Cox-Regressionsmodell mittels stabilisierter IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Weitere Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. McMeekin	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der „Doxorubicin oder Paclitaxel“-Arm der Studie von McMeekin (IXAMPLE2) herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population der Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 8 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: • Hämoglobin ≥ 9 g/dL (2 Patientinnen) • Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ „upper limit of normal“ [ULN] (1 Patient) • Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ ULN (2 Patientinnen) • Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN (3 Patientinnen) Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival- Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. Makker	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET) wurde auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Um die RECIST-Kriterien der Vergleichsstudie erfüllen zu können wurde die Ausgangspopulation von 129 auf 113 Patientinnen reduziert. Ausgehend von diesen 113 Patientinnen der GARNET-Studie wurden 24 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: • Alter: >35 Jahre, ≤78 Jahre (2 Patientinnen) • Ethnizität bekannt als „weiß oder schwarz“ (22 Patientinnen) Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Julius	Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Rubinstein	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurde eine Patientin nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: • Alter: >40 Jahre, • Alter ≤83 Jahre Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. Mazgani	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 39 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Histologie: Endometrioid oder Serös (39 Patientinnen) Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Englisches Register (217216)	Patientinnen aus dem englischen Register NCRAS wurden individuell und basierend auf den Einschlusskriterien der GARNET Studie ausgewählt. <u>Kohorte 1</u>: Hier wurden Patientinnen eingeschlossen mit ECOG Status 0, 1 oder nicht dokumentiert (n=999) <u>Kohorte 2</u>: Hier wurden nur Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status ≤ 1 war (n=501). Der indirekte Vergleich zu Dostarlimab (GARNET) wurde mittels eines „unanchored MAIC“ durchgeführt. Die individuellen Patientendaten der GARNET-Studie (n=129) wurden so gewichtet, dass sie den aggregierten Patientencharakteristika der jeweiligen Kohorte (Kohorte 1 bzw. Kohorte 2) des englischen Registers entsprechen. Die Gewichtung wurde unter der Verwendung von 3 unterschiedlichen Kombinationen von prognostischen Faktoren durchgeführt. <u>Szenario 1</u> basierend auf den Variablen: Histologie, Grade und Anzahl der vorherigen platin-basierten Therapien <u>Szenario 2</u> basierend auf den Variablen: Histologie, Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien <u>Szenario 3</u> basierend auf den Variablen: Ethnizität, Histologie, Stadium bei Erstdiagnose und Operation Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression für jedes Szenario. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	ja	ja	ja
ZoptEC	nein	ja	ja	ja
McMeekin	nein	ja	ja	ja
Makker	nein	ja	ja	ja
Julius	nein	ja	ja	ja
Rubinstein	nein	ja	ja	ja
Mazgani	nein	ja	ja	ja

Auf Grund der besonderen Datensituation wurde die Beurteilung des Verzerrungspotenzials nur für Vergleiche mit dem zu bewertenden Wirkstoff dargestellt.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität/Gesamtüberleben-Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studie	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GARNET vs. ZoptEC	Hoch
GARNET vs. McMeekin	Hoch
GARNET vs. Makker	Hoch
GARNET vs. Julius	Hoch
GARNET vs. Rubinstein	Hoch
GARNET vs. Mazgani	Hoch
GARNET vs. Englisches Register (217216)	Hoch

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.8.1.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – GARNET

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
	Todesfälle während Studienbehandlung, n (%) [1]	6 (4,7)
	Todesursache (primär)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	5 (3,9)
	Unerwünschtes Ereignis, n (%)	1 (0,8)
	Todesfälle 90-Tage Nachverfolgung, n (%) [2]	13 (10,1)
	Todesursache (primär)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	9 (7,0)
	Unerwünschtes Ereignis, n (%)	4 (3,1)
	Todesfälle während Langzeitbeobachtung, n (%) [3]	17 (13,2)
	Todesursache (primär)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	17 (13,2)
	Unerwünschtes Ereignis, n (%)	0
[1] Wenn der letzte Zyklus der Behandlung ≤ 4 Zyklen ist, dann: von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis + 21 Tage, sonst: erste Dosis bis zur letzten Dosis + 42 Tage		
[2] Im Zeitraum: Während 90 Tagen nach EOT Visite oder erster Folgetherapie, je nachdem, was früher auftritt.		
[3] Im Zeitraum: Nach EOT Visite + 90 Tage oder erster Folgetherapie, je nachdem, was früher auftritt.		
Quellen: ⁶³ Tesaro, 2020, Tabelle 14.3.1.21a)		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
	Ereignisrate, n (%)	36 (27,9)

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben
GARNET	Dostarlimab
zensiert, n (%)	93 (72,1)
Überlebenszeit (Monate) – Quartile [1]	
25%- Quartil (95% KI)	9,5 (5,6; 17,1)
Median (95% KI)	NBB (18,4; NBB)
75%- Quartil (95% KI)	NBB (NBB; NBB)
Verteilungsfunktion - Überlebenszeit	
6 Monate % (95% KI)	83,0 (74,6; 88,8)
9 Monate % (95% KI)	77,6 (68,3; 84,5)
12 Monate % (95% KI)	71,6 (61,6; 79,5)
Statistische Methodik:	[1] 95% KI nach Brookmeyer und Crowley (⁶⁵ Brookmeyer, et al., 1982)
NBB=Nicht berechenbar, da Quartil nicht erreicht	
Quellen: (⁶³ Tesaro, 2020, Tabelle 14.2.22a)	

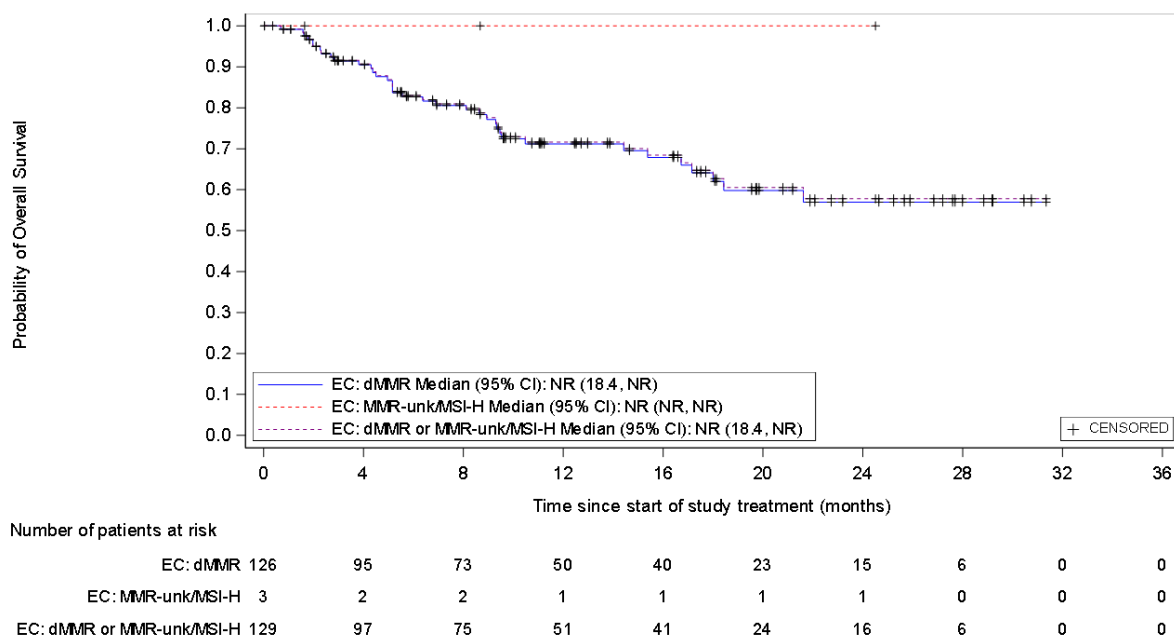


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben - GARNET. Relevante Gesamtgruppe: „dMMR oder MMR-unk/MSI-H“, Quelle: (⁶⁶Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.5.1a)

4.3.2.3.8.1.2 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – ZoptEC

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
ZoptEC	Doxorubicin	
	Population	Relevanter Studienarm der ITT-Population
	N	255
	Ereignisrate, n (%)	188 (73,7)
	zensiert, n (%)	67 (26,3)
Überlebenszeit Monate – Quartile [1]		
	25%- Quartil (95% KI)	NB
	Median (95% KI)	10,8 (9,8; 12,6)
	75%- Quartil (95% KI)	NB
Verteilungsfunktion - Überlebenszeit		
	6 Monate % (95% KI)	72,1 (66,0; 77,3)
	9 Monate % (95% KI)	NB (NB)
	12 Monate % (95% KI)	44,6 (38,2; 50,7)
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 11.4; ⁶⁷ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 14.2.1)		

Für dieses Dossier ist lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie relevant:

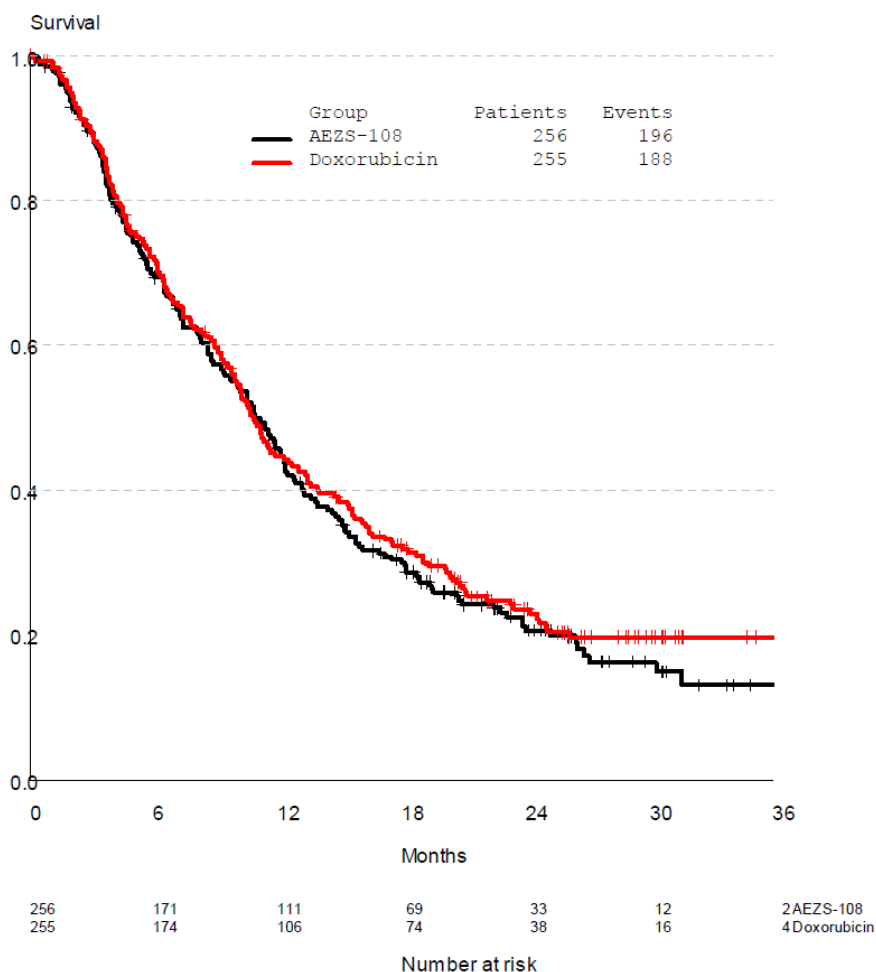


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – ZoptEC, Quelle: (¹Aeterna Zentaris, 2017, Abbildung 14.2.1)

4.3.2.3.8.1.2.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Vergleich: GARNET vs. ZoptEC

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie	GARNET	ZoptEC
Wirkstoff	Dostarlimab	Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	92	233
Ereignisrate, n (%)	31 (33,7*)	177 (76*)

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie	GARNET	ZoptEC
Wirkstoff	Dostarlimab	Doxorubicin
zensiert, n (%)	61 (66,3*)	56 (24*)
Überlebenszeit Monate – Quartile		
25%- Quartil	9,462	5,552
Median (95% KI) [4]	NBB (18,004; NBB)	11,170 (9,988; 13,076)
75%- Quartil	NBB	21,158
Gewichtung		
Statistischer Test		
	Hazard Ratio [3]	0,409
	(95% KI)	(0,277; 0,605)
	p-Wert	<0,0001
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Cox-Proportional-Hazards-Modell [4] 95% KI mit der Methodenach Brookmeyer und Crowley (⁶⁵ Brookmeyer, et al., 1982) Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
NBB=Nicht berechenbar, da Quartil nicht erreicht		
*Eigene Berechnung		
Quellen: (³³ GSK, 2021, Tabelle 8, 9, Abbildung 2)		

Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet:

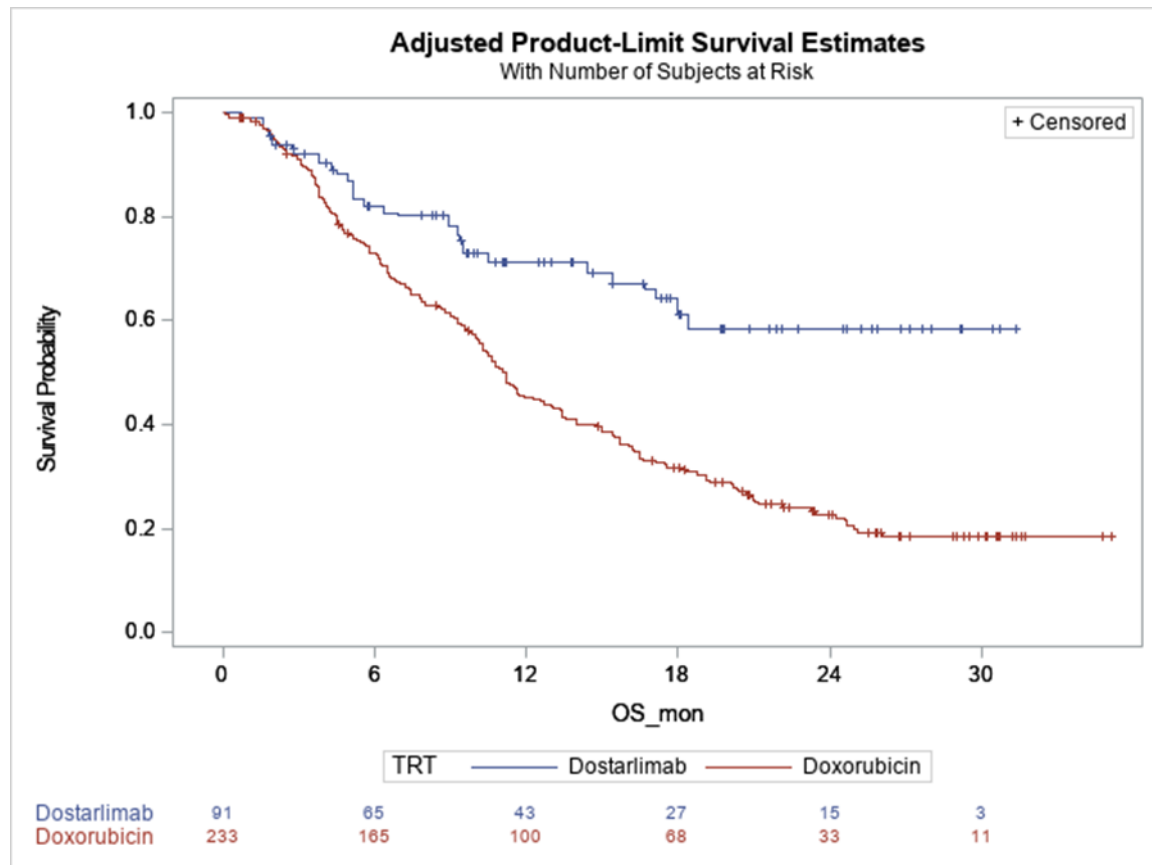


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW (Quelle: ⁽³³⁾GSK, 2021, Abbildung 2)

Eine Sensitivitätsanalyse mit der vollen Safety Population (GARNET vs. ZoptEC) ist in Anhang 4-G dargestellt.

In der GARNET-Studie (Dostarlimab) wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. In den für einen Vergleich herangezogenen Daten der ZoptEC Studie liegt dieses bei 11,170 Monaten. Unter Zugrundelegung von konservativen Annahmen bezüglich des OS-Therapieeffektes ist davon auszugehen, dass das mediane Gesamtüberleben von Dostarlimab bei mindestens 18 Monaten liegt. Somit liegt die Überlebensverlängerung durch Dostarlimab im Vergleich zu Doxorubicin bei *mindestens* 7 Monaten gegenüber dem dargestellten Behandlungsarm (Doxorubicin) der ZoptEC.

Der Überlebensvorteil spiegelt sich in einer Reduktion des adjustierten Mortalitätsrisikos gegenüber ZoptEC (Doxorubicin) um 59% wider. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab.

4.3.2.3.8.1.3 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – McMeekin

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben
McMeekin	Doxorubicin oder Paclitaxel
	Population
	Relevanter Studienarm der ITT-Population
	N
	248
	Ereignisrate, n (%)
	98 (39)
	zensiert, n (%)
	150 (61)*
Überlebenszeit Monate - Median	
	Median (95% KI)
	12,3 (10,7; 15,4)
*Eigene Berechnung	
Quellen: (²McMeekin, et al., 2015, Tabelle 2)	

Für dieses Dossier ist lediglich der hier als „Control“ bezeichnete Arm der Wirkstoffe Doxorubicin oder Paclitaxel relevant:

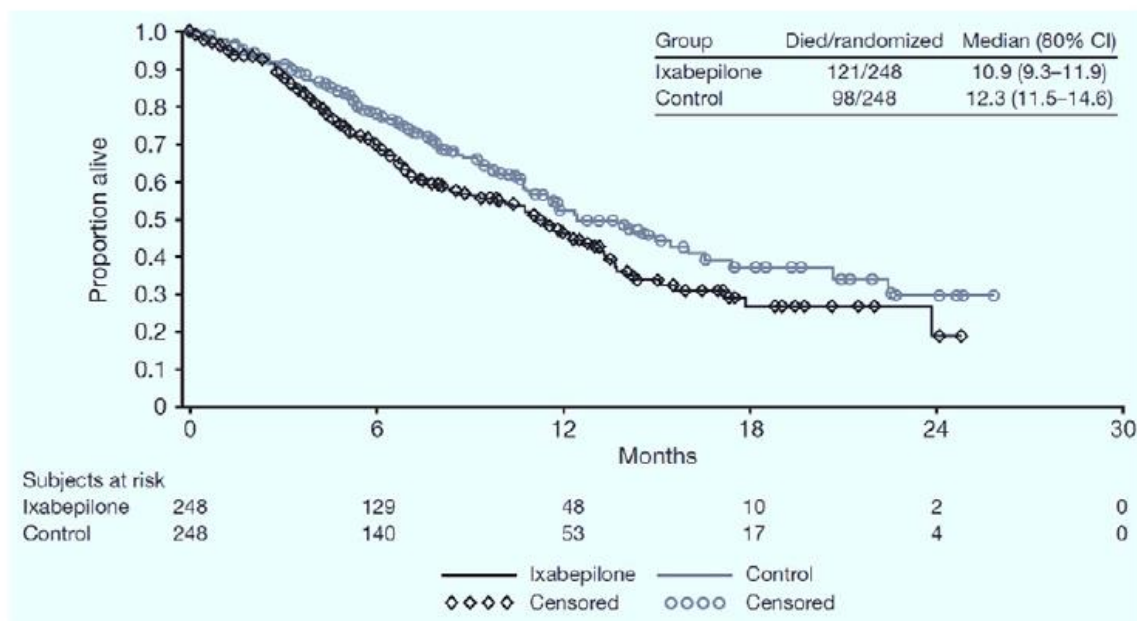


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation von McMeekin et al. 2015 (Quelle: ²McMeekin, et al., 2015, Abbildung 2)

4.3.2.3.8.1.3.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) - Vergleich: GARNET vs. McMeekin

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin

Studie		Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Studie	Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel
	Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Relevanter Studienarm der ITT-Population
	N [1]	121	248
	Ereignisrate, n (%)	32 (26,45)	98 (39)
	zensiert, n (%)	89 (73,55*)	150 (61)*
Überlebenszeit Monate - Median			
	Median (95% KI)	NBB (21,62; NBB)	12,3 (10,7; 15,4)
Gewichtung			
	Effective Sample Size	73,1	248
Statistischer Test			
	Hazard Ratio [2]	0,361	
	(95% KI)	(0,216; 0,604)	
	p-Wert	<0,001	
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox-Proportional-Hazards-Modell Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6.		
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht			
*Eigene Berechnung			
Quellen: ² McMeekin, et al., 2015, Tabelle 2; ³⁶ GSK, 2021)			

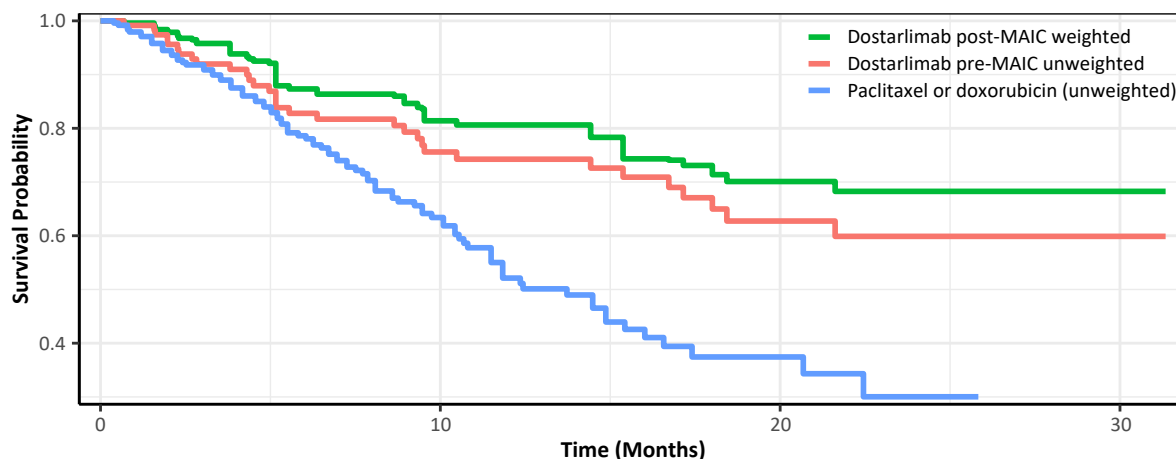


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel oder Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: ⁽³⁶⁾GSK, 2021)

Im Vergleich zu „Doxorubicin oder Paclitaxel“ (McMeekin) zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET).

4.3.2.3.8.1.4 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Makker

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Makker	Doxorubicin	
	Population	Safety-Population**
	N	17
	Ereignisrate, n (%)	16 (94,1*)
	zensiert, n (%)	1 (5,9*)
Überlebenszeit Monate - Median		
	Median (95% KI)	5,8 (1,0; 15,0)
*Eigene Berechnung ** Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden.		
Quellen: ⁽⁶⁾ Makker, et al., 2013)		

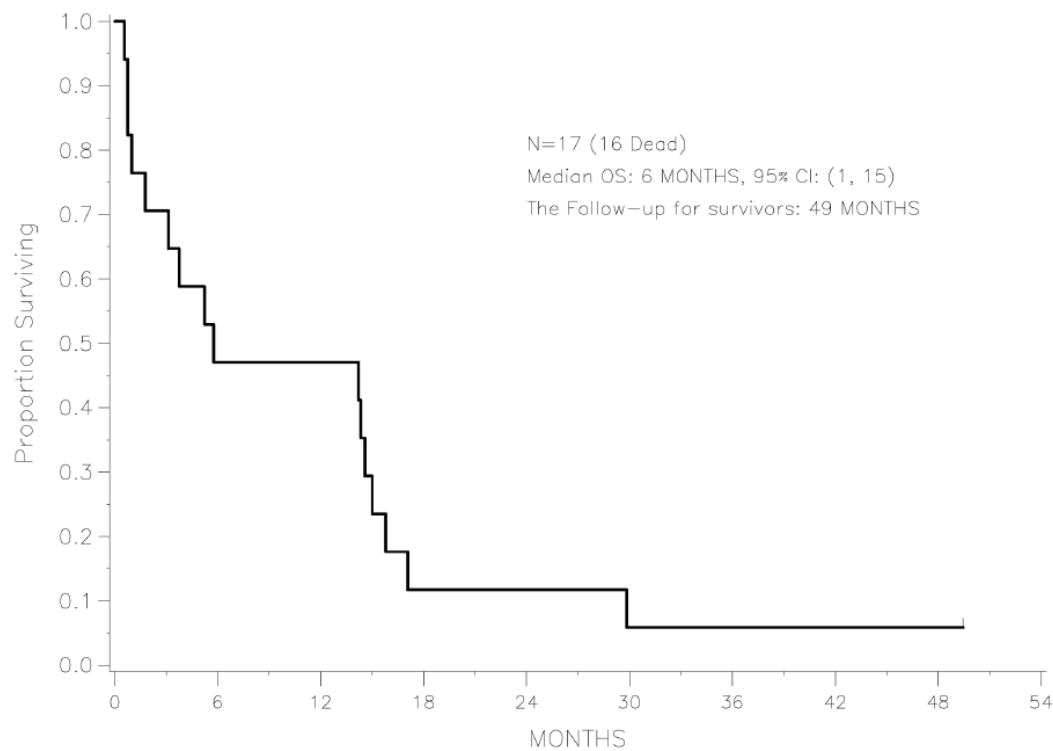


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Makker et al. 2013, (Quelle: ⁶Makker, et al., 2013, Abbildung 2)

4.3.2.3.8.1.4.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Vergleich: GARNET vs. Makker

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	Makker Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Safety- Population**
N [1]	91	17
Ereignisrate, n (%)	28 (30,77)	16 (94,1*)
zensiert, n (%)	63 (69,23*)	1 (5,9*)
Überlebenszeit Monate		
Median (95% KI)	NBB (21,62; NBB)	5,8 (1; 15)
Gewichtung		

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie	GARNET	Makker
Wirkstoff	Dostarlimab	Doxorubicin
Effective Sample Size	35,7	17
Statistischer Test		
Hazard Ratio [2]	0,200	
(95% KI)	(0,095; 0,421)	
p-Wert	<0,001	
Reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)		
Gewichtung		
Effective Sample Size	55,9	17
Statistischer Test		
Hazard Ratio [3]	0,214	
(95% KI)	(0,108; 0,424)	
p-Wert	<0,001	
Statistische Methodik:		
[1] Vor MAIC-Gewichtung		
[2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox- Proportional-Hazards-Modell		
[3] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Cox- Proportional-Hazards-Modell		
Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6		
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht		
* Eigene Berechnung		
** Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden.		
Quellen: ⁶ Makker, et al., 2013; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 6, 7)		

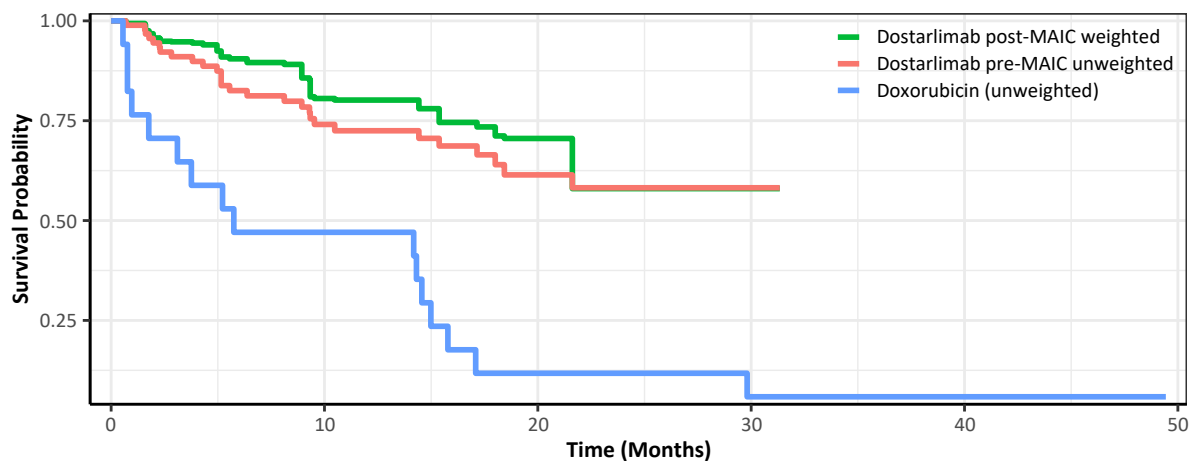


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶GSK, 2021)

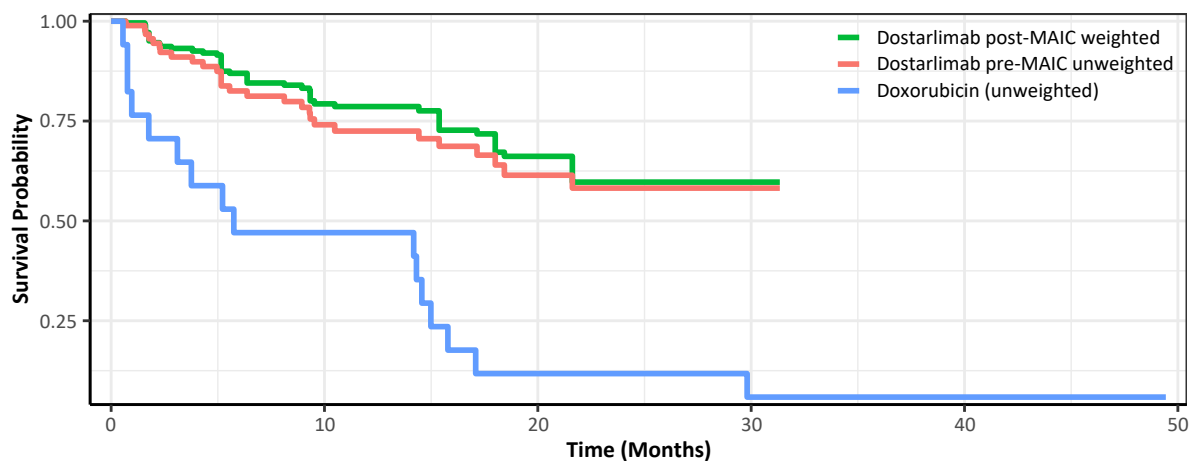


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für Gesamtüberleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung), Quelle: (³⁶GSK, 2021)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber von Doxorubicin (Makker).

4.3.2.3.8.1.5 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Julius

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Julius

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Julius	Pegyliertes liposomales Doxorubicin	
	Population	Startdosis 30 mg/m²*
	N	7
	Ereignisrate (%)	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	6,0 (NB)
	Population	Startdosis 35 mg/m²*
	N	10
	Ereignisrate (%)	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	3,2 (NB)
	Population	Startdosis 40 mg/m²*
	N	41
	Ereignisrate (%)	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	7,0 (NB)
	Population	Startdosis 50 mg/m²*
	N	1
	Ereignisrate (%)	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	NB
NB=Nicht berichtet		
*Alle Patienten in der Publikation von Julius et al. 2013, die nach mindestens einer Chemotherapie mit Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) mit der angegebenen Startdosis behandelt wurden.		
Quelle:(³ Julius, et al., 2013)		

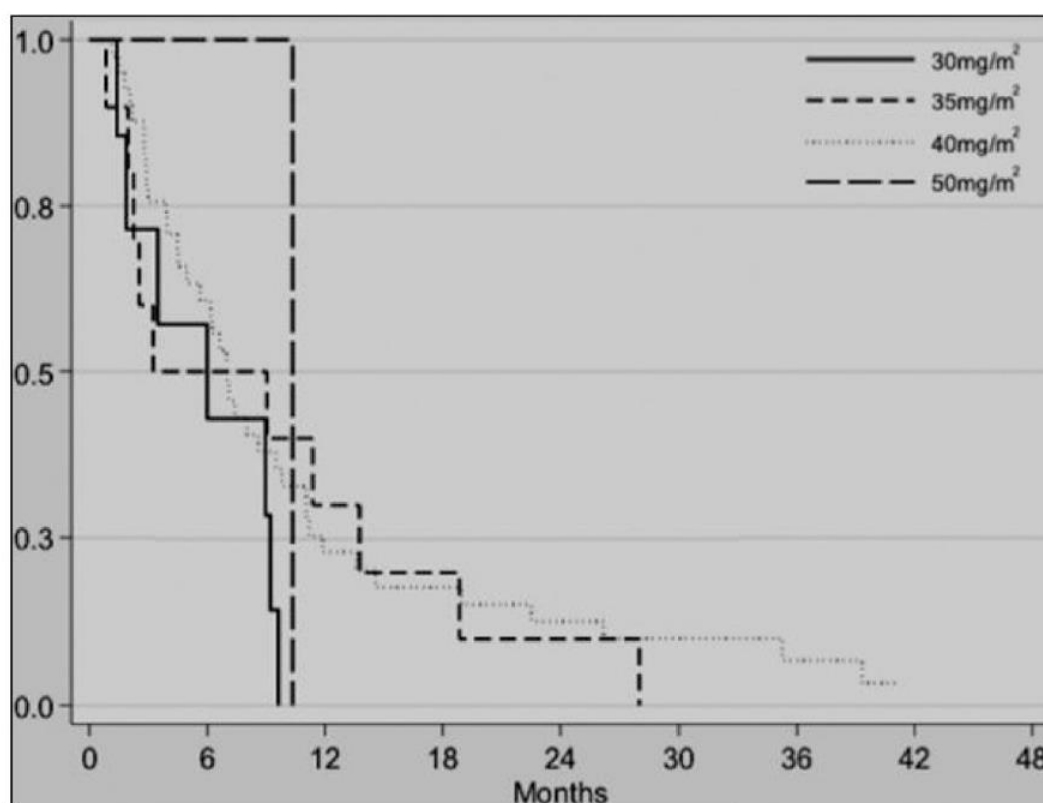


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Startdosis aus der Publikation Julius et al. 2013, Quelle: (³Julius, et al., 2013, Abbildung 1)

4.3.2.3.8.1.5.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Vergleich: GARNET vs. Julius

Da der Großteil der Patienten in der Julius-Studie die Startdosis von 40mg/m² von Pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, wurde dieser Arm für den Vergleich mit der GARNET herangezogen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Julius

Studie Ergebnisse für Gesamtüberleben			
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab		Julius Pegyliertes liposomales Doxorubicin
	Population	Safety-Population	Startdosis 40 mg/m ² **
	N [1]	129	41
	Ereignisrate, n (%)	36 (27,91)	NB
	zensiert, n (%)	93 (72,09*)	NB

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Überlebenszeit Monate - Median		
Median (95% KI)	NBB (18,43; NBB)	7,0 (NB)
Gewichtung		
Effective Sample Size	41,2	41
Statistischer Test		
	Hazard Ratio [2]	0,18
	(95% KI)	(0,097; 0,333)
	p-Wert	<0,001
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung	
	[2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox- Proportional-Hazards-Modell	
	Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht; NB=Nicht berichtet		
* Eigene Berechnung		
** Alle Patienten in der Publikation von Julius et al. 2013, die nach mindestens einer Chemotherapie mit Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) mit einer Startdosis bzw. Standarddosis von 40 mg/m2 behandelt wurden.		
Quellen: (3Julius, et al., 2013, Abbildung 1;36GSK, 2021, Abbildung 12)		

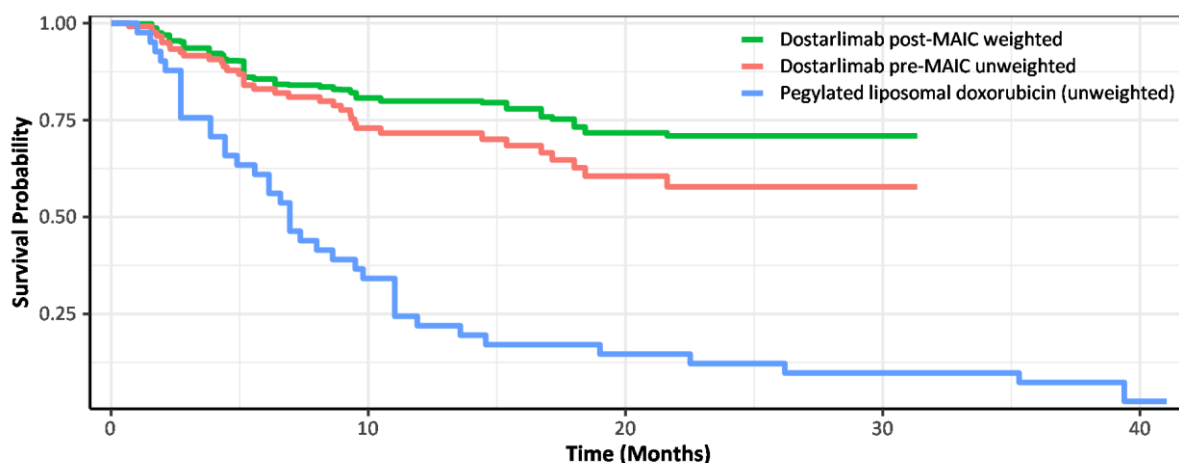


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Pegyliertes liposomales Doxorubicin für Gesamtüberleben, Quelle: (°GSK, 2021, Abbildung 13)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Julius).

4.3.2.3.8.1.6 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Rubinstein

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Rubinstein	Carboplatin + Paclitaxel	
	Population	Safety-Population*
	N	20
	Ereignisrate, n (%)	NB
	zensiert, n (%)	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	27,0 (6,0; 117,0)
NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (⁵Rubinstein, et al., 2019)		

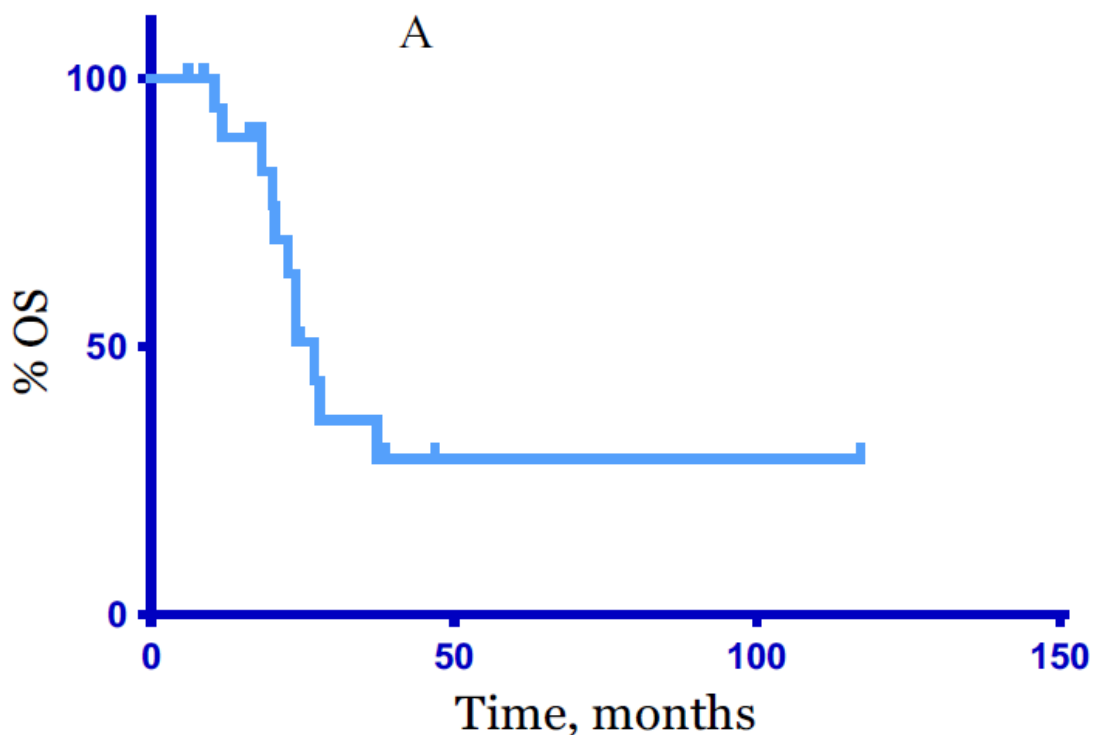


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Rubinstein et al. 2019, Quelle: (⁵Rubinstein, et al., 2019, Abbildung 2)

4.3.2.3.8.1.6.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Vergleich: GARNET vs. Rubinstein

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	Rubinstein Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Safety-Population**
N [1]	128	20
Ereignisrate, n (%)	36 (28,12)	NB
zensiert, n (%)	92 (71,88*)	NB
Überlebenszeit Monate - Quartile		
Median(95% KI)	NBB (18,43; NBB)	27,0 (6,0; 117,0)
Gewichtung		
Effective Sample Size	46,4	20
Statistischer Test		
Hazard Ratio [2]	1,00	
(95% KI)	(0,457; 2,186)	
p-Wert	0,999	
Statistischer Test – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)		
Gewichtung		
Effective Sample Size	58,6	20
Hazard Ratio [3]	1,013	
(95% KI)	(0,488; 2,103)	
p-Wert	0,973	
Statistische Methodik		
[1] Vor MAIC-Gewichtung		
[2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox- Proportional-Hazards-Modell		
[3] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Cox- Proportional-Hazards-Modell		
Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6		

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie	GARNET	Rubinstein
Wirkstoff	Dostarlimab	Carboplatin+Paclitaxel
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht; NB=Nicht berichtet * Eigene Berechnung ** Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (°Rubinstein, et al., 2019, Tabelle 1;³⁶GSK, 2021, Abbildung 14, 15)		

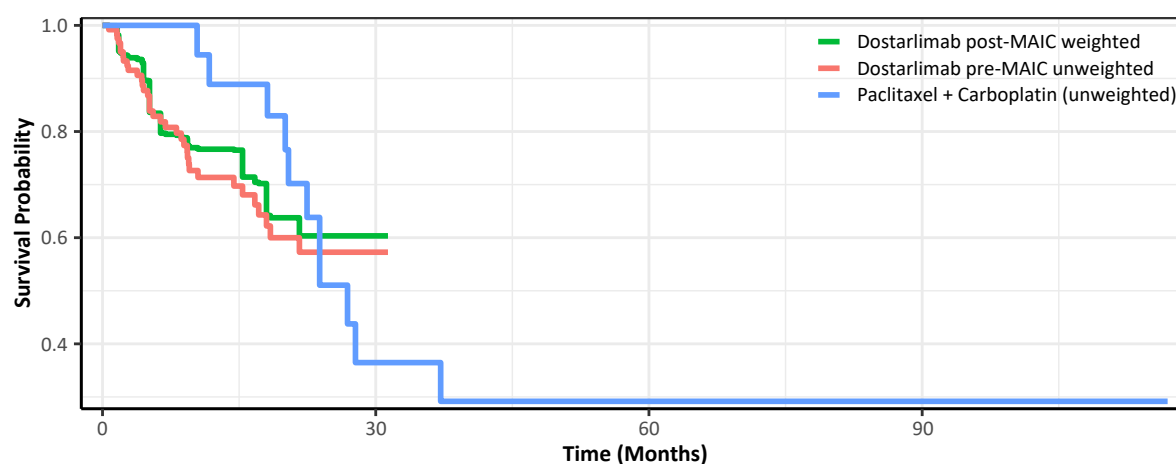


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben, Quelle: (³⁶GSK, 2021, Abbildung 16)

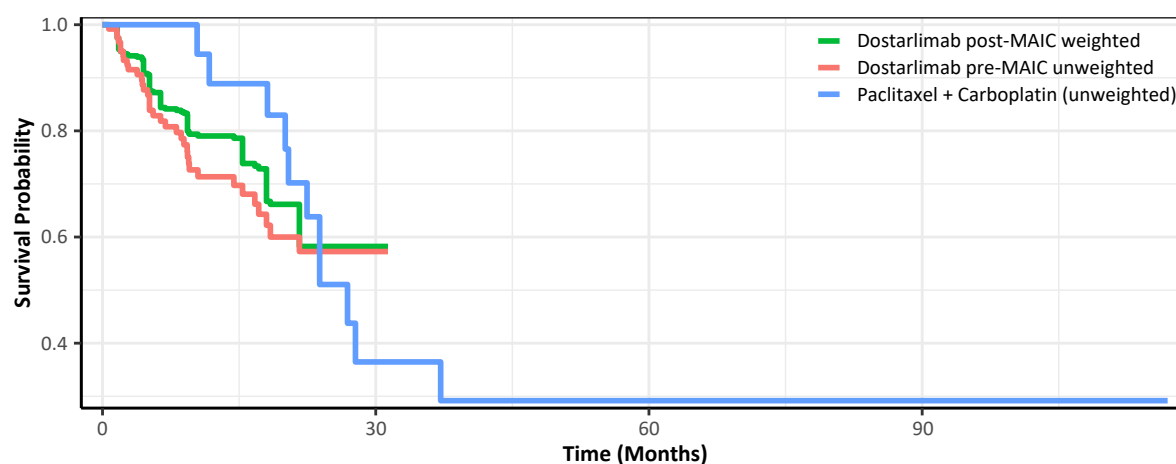


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung) Quelle: (³⁶GSK, 2021)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zwischen Dostarlimab (GARNET) und Paclitaxel+Carboplatin (Rubinstein) kein signifikanter Unterschied.

4.3.2.3.8.1.7 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Mazgani

Die 31 Patienten, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden, wurden in der Publikation von Mazgani et al. 2008 nach Subgruppe Endometrioid und Serös dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben	
Mazgani	Carboplatin-Paclitaxel	
	Population	Subgruppe: Endometrioid*
	N	19
	Ereignisrate (%)	NB
	zensiert	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI) [1]	15,0 (9,13; 30,36)
	Population	Subgruppe: Serös*
	N	12
	Ereignisrate (%)	NB
	zensiert	NB
Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI) [1]	26,0 (9,72; 71,4)
[1] entspricht der medianen Überlebenszeit ab dem ersten Rezidiv derjenigen, die Carboplatin+Paclitaxel erhalten NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (*Mazgani, et al., 2008)		

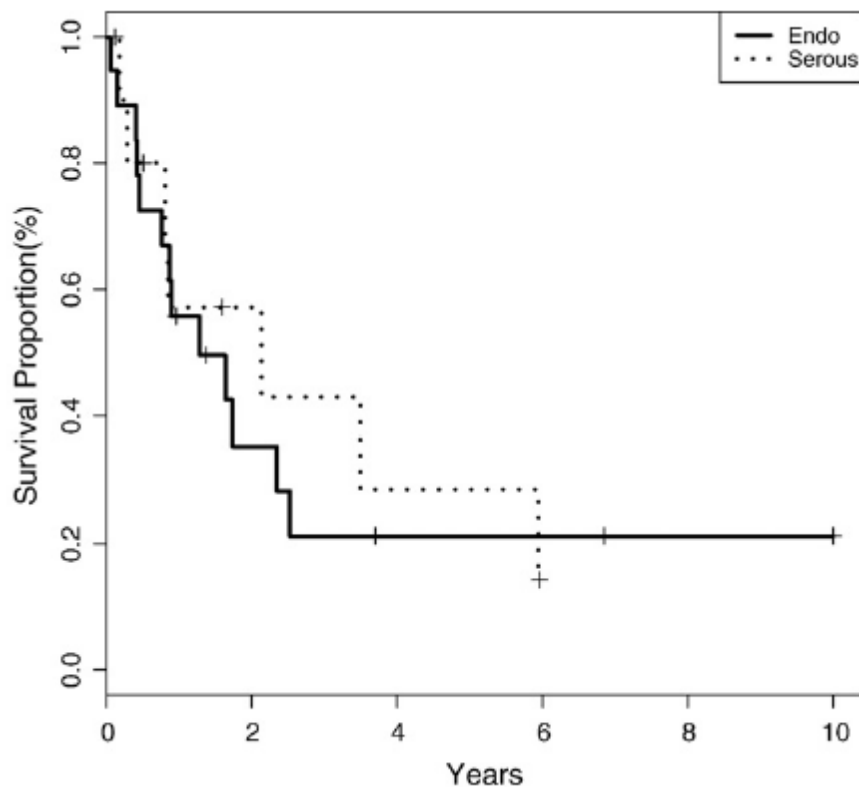


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Publikation Mazgani et al. 2008, Quelle: (4Mazgani, et al., 2008, Abbildung 2)

4.3.2.3.8.1.7.1 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – Vergleich: GARNET vs. Mazgani

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	Mazgani Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Subgruppe Endometrioid+ Subgruppe Serös****
N [1]	90	31
Ereignisrate, n (%)	28 (31,11)	NB
zensiert, n (%)	62 (68,89*)	NB
Überlebenszeit Monate - Quartile		
Median (95% KI)	NBB (16,72; NBB)	NB**

Ergebnisse für Gesamtüberleben		
Gewichtung		
Effective Sample Size	29,1**Verena	31
Statistischer Test		
	Hazard Ratio [2]	0,517
	(95% KI)	(0,236; 1,132)
	p-Wert	0,099
Subgruppe: Endometrioid		
	Population	Reduzierte „gematchte“ Population
	N [1]	85
	Ereignisrate, n (%)	27 (31,76)
	zensiert, n (%)	58 (68,24*)
		Subgruppe Endometrioid
		19
		NB
		NB
Überlebenszeit Monate - Quartile		
	Median (95% KI)	NBB (16,72; NBB)
		15,0 (9,13; 30,36)
Statistischer Test		
	Hazard Ratio [3]	0,603
	(95% KI)	(0,32; 1,135)
	p-Wert	0,117
Statistische Methodik:		
[1] Vor MAIC-Gewichtung		
[2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox- Proportional-Hazards-Modell		
[3] Cox-Proportional-Hazards-Modell (naiver Vergleich, ohne MAIC-Gewichtung)		
Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6		
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht; NB=Nicht berichtet		
* Eigene Berechnung		
** Daten werden in Publikation nicht berichtet. Der statistische Test erfolgt auf Basis der rekonstruierten Daten der digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-18)		
*** Die 5 Serösen Patientinnen des GARNET-Sets erhalten weit mehr Gewicht als die 85 endometrioiden, was diese große Diskrepanz zwischen Effective Sample Size und Ausgangsbasis (reduzierte „gematchte“ Population n=90) erklärt. Trotz einer Effective Sample Size die kleiner als 60% der Ausgangsbasis ist, konnte hier keine zusätzliche MAIC-Gewichtung mit reduzierten prognostischen Set durchgeführt werden, da die Variable Histologie keine prognostische Variable des reduzierten Sets darstellt.		
**** Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden.		
Quellen: (⁴ Mazgani, et al., 2008; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 21, 22)		

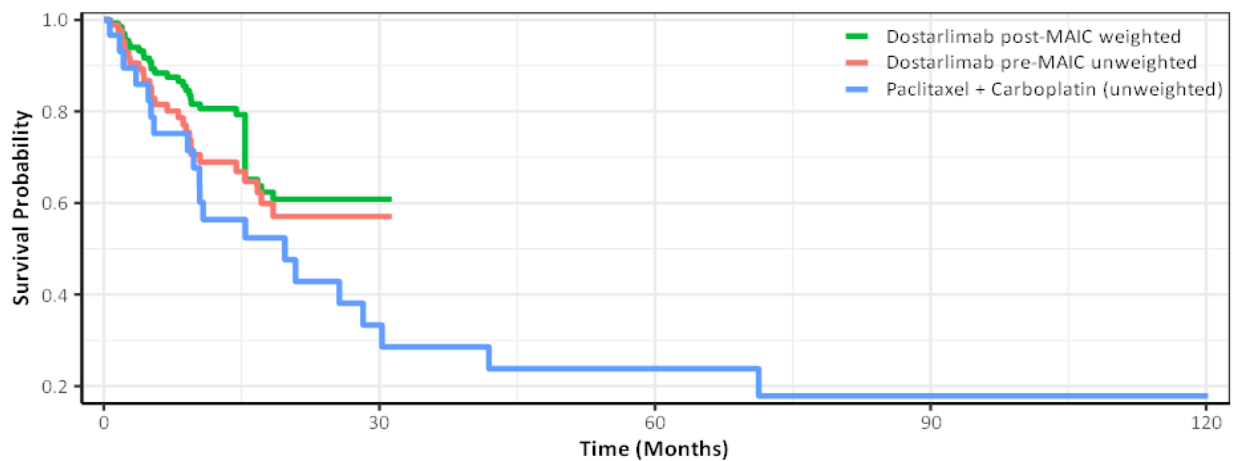


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben, Quelle: ⁽³⁶⁾GSK, 2021, Abbildung 23)

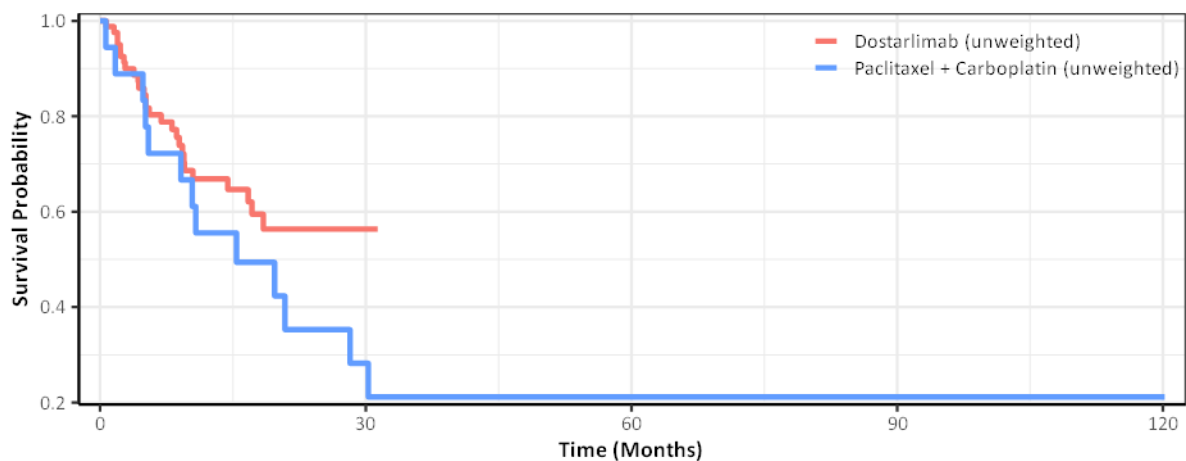


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für Gesamtüberleben (Endometrioid Subgruppe), Quelle: ⁽³⁶⁾GSK, 2021, S. 184)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zwischen Dostarlimab (GARNET) und Paclitaxel+Carboplatin (Mazgani) kein signifikanter Unterschied.

4.3.2.3.8.1.8 Endpunkt: Mortalität / Gesamtüberleben (OS) – im Vergleich zum englischen Register

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich zum englischen Register aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 1, Base Case)

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich zum UK Register			
	Kohorte 1 [1]	GARNET Szenario 1 [2]	GARNET Szenario 2 [3]	GARNET Szenario 3 [4]
Effective Sample Size	999	34	74	75
Überlebenszeit (Monate)				
Median (95% KI)	10,3 (9,2; 11,1)	18,0 (6,4; NBB)	NBB (18,0; NBB)	NBB (21,6; NBB)
Verteilungsfunktion (Monate)				
6 Monate (95% KI)	0,70 (0,67; 0,73)	0,87 (0,74; 0,94)	0,86 (0,75; 0,92)	0,88 (0,80; 0,93)
12 Monate (95% KI)	0,44 (0,40; 0,47)	0,71 (0,46; 0,86)	0,75 (0,63; 0,84)	0,78 (0,66; 0,86)
18 Monate (95% KI)	0,29 (0,26; 0,32)	0,46 (0,21; 0,68)	0,62 (0,45; 0,75)	0,69 (0,55; 0,80)
Statistischer Test				
Hazard Ratio [5] (95% KI)		0,52 (0,29; 0,92)	0,35 (0,22; 0,55)	0,31 (0,20; 0,49)
p-Wert		0,0250	<0,0001	<0,0001
Statistische Methodik				
[1] Kohorte (Base Case) aus dem englischen Register				
[2] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Histologie, Grad und Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien				
[3] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Histologie, Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien				
[4] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Ethnizität, Histologie, Stadium bei Erstdiagnose und Operation				
[5] Cox-Proportional-Hazards-Modell				
NBB=Nicht berechenbar				
Quelle: (ICON, 2021, Tabelle 3.5)				

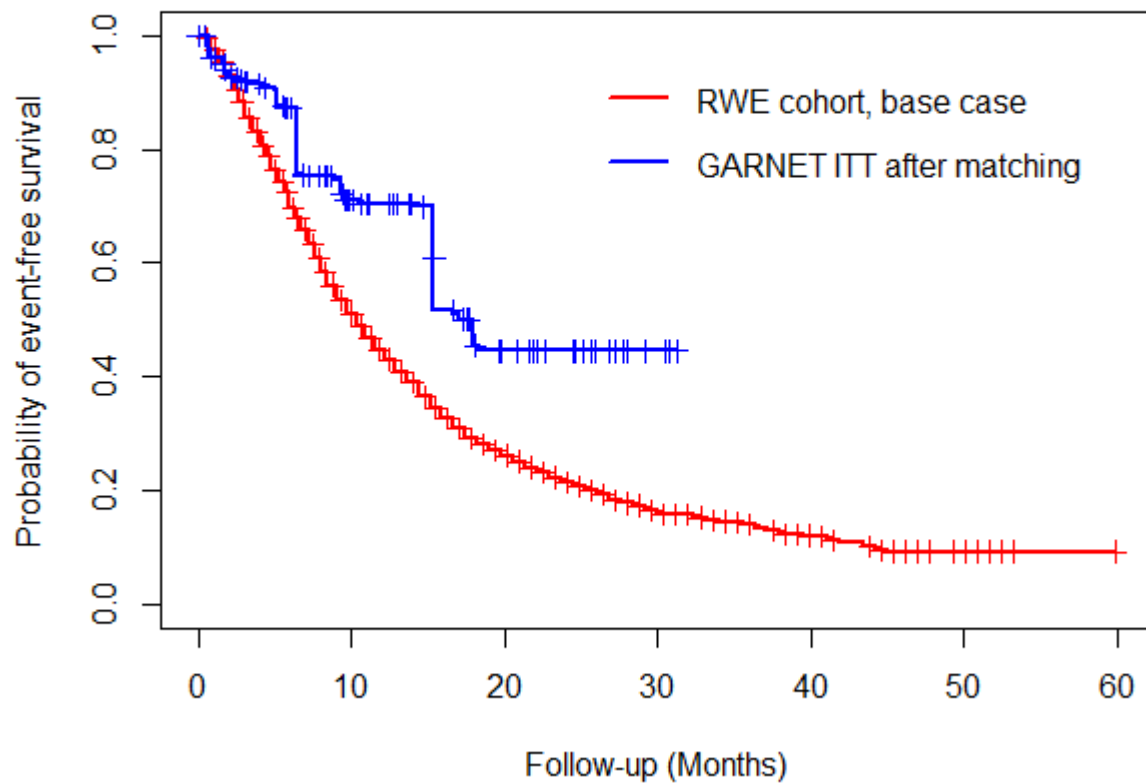


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 1, Quelle: (ICON, 2021, Abbildung 3.1)

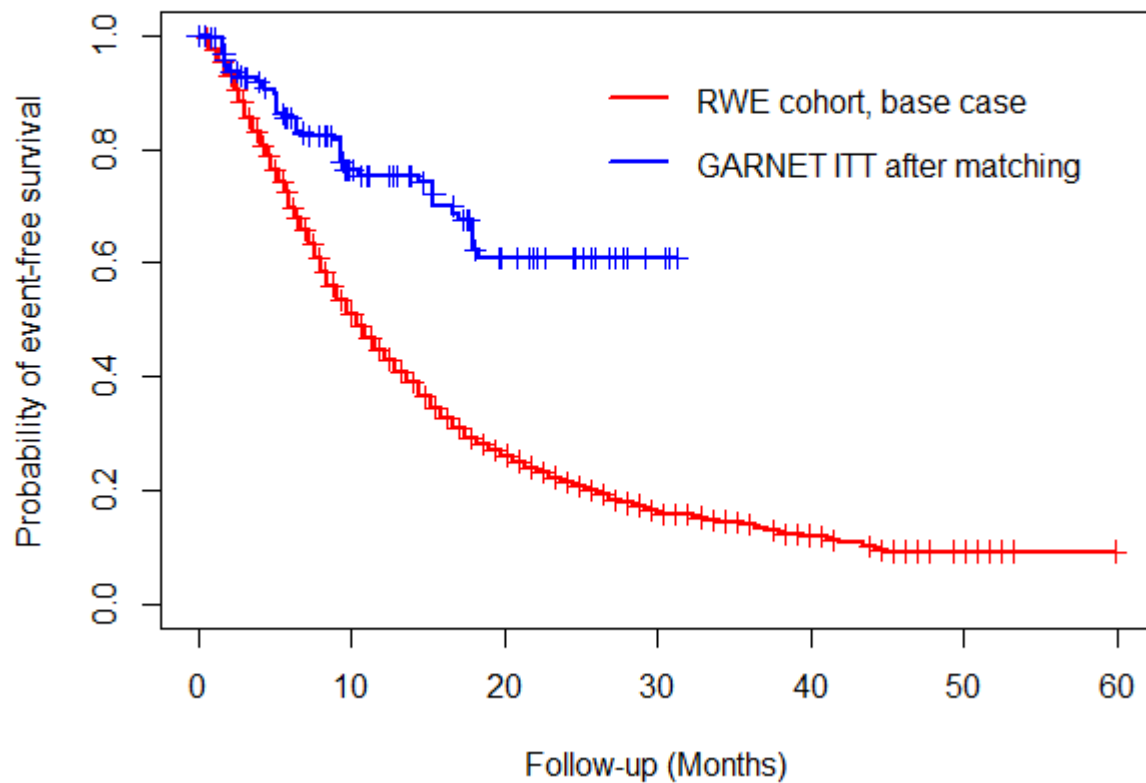


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 2, Quelle: (7ICON, 2021, Abbildung 3.1)

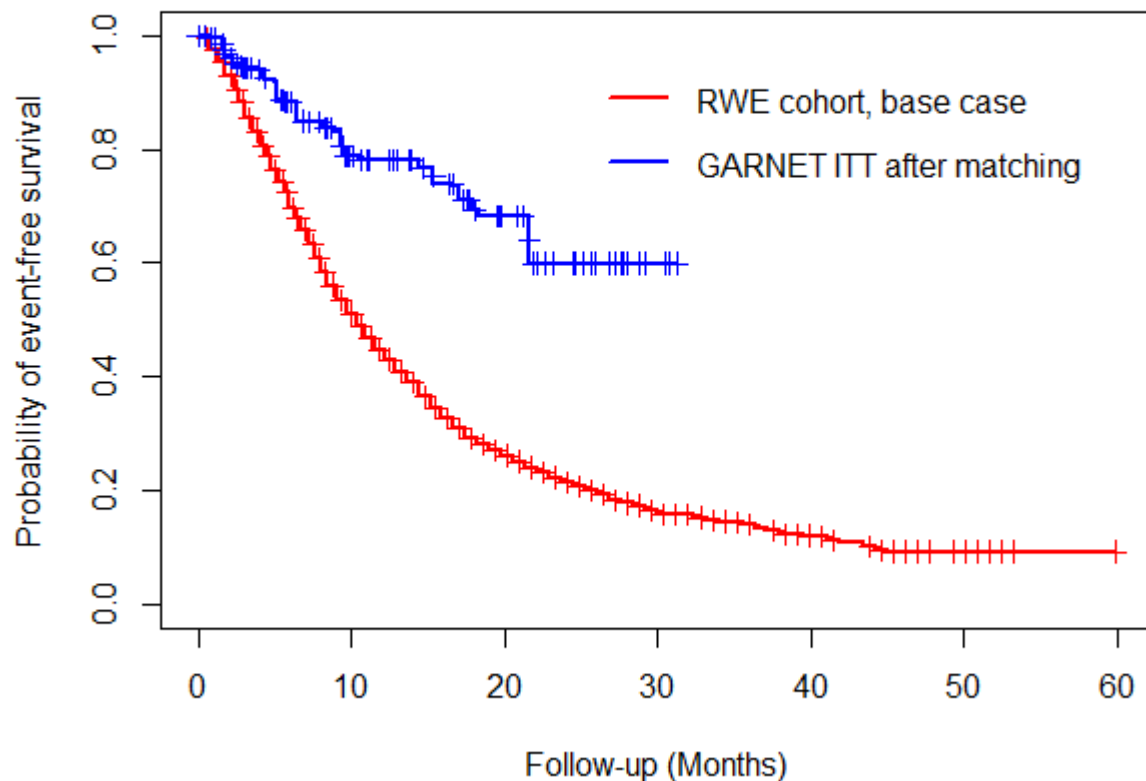


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 1 - Szenario 3, Quelle: (ICON, 2021, Abbildung 3.1)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Kohorte 1 des englischen Registers für alle drei Szenarien.

Sensitivitätsanalyse mit der ungewichteten Safety-Population inklusive Kaplan-Meier-Plots (GARNET vs. englisches Register) sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich mit englischem Register aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 2, ECOG ≤1)

Studie	Ergebnisse für Gesamtüberleben im Vergleich mit englischem Register			
	Kohorte 2 [1]	GARNET Szenario 1 [2]	GARNET Szenario 2 [3]	GARNET Szenario 3 [4]
N	501	38	75	58
Überlebenszeit (Monate)				
Median (95% KI)	10,3 (9,0; 11,1)	18,0 (9,3; NBB)	NBB (18,0; NBB)	NBB (21,6; NBB)
Verteilungsfunktion (Monate)				
6 Monate (95% KI)	0,72 (0,68; 0,76)	0,87 (0,74; 0,94)	0,86 (0,75; 0,92)	0,90 (0,80; 0,95)
12 Monate (95% KI)	0,43 (0,38; 0,47)	0,71 (0,48; 0,86)	0,75 (0,63; 0,84)	0,83 (0,71; 0,90)
18 Monate (95% KI)	0,27 (0,23; 0,32)	0,48 (0,23; 0,69)	0,62 (0,45; 0,75)	0,73 (0,56; 0,84)
Statistischer Test				
Hazard Ratio [5] (95% KI)		0,49 (0,27; 0,87)	0,34 (0,22; 0,55)	0,24 (0,14; 0,42)
p-Wert		0,0155	<0,0001	<0,0001
Statistische Methodik				
[1] Kohorte aus dem englischen Register, nur Patientinnen mit ECOG ≤1				
[2] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Histologie, Grad und Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien				
[3] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Histologie, Anzahl der vorherigen Platin-basierten Therapien				
[4] Sample entstanden durch MAIC-Gewichtung basierend auf den Variablen: Ethnizität, Histologie, Stadium bei Erstdiagnose und Operation				
[5] Cox-Proportional-Hazards-Modell				
NBB=Nicht berechenbar				
Quelle: (ICON, 2021, Tabelle 3.6)				

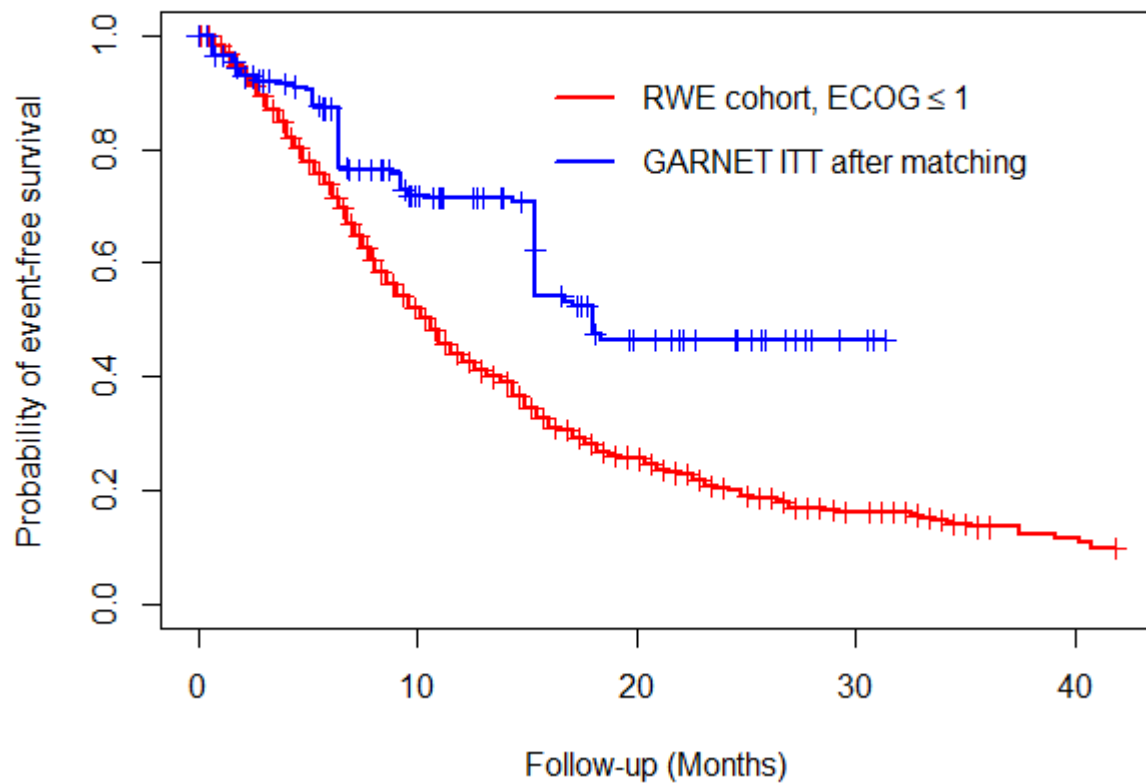


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 1, Quelle: (7ICON, 2021, Abbildung 3.2)

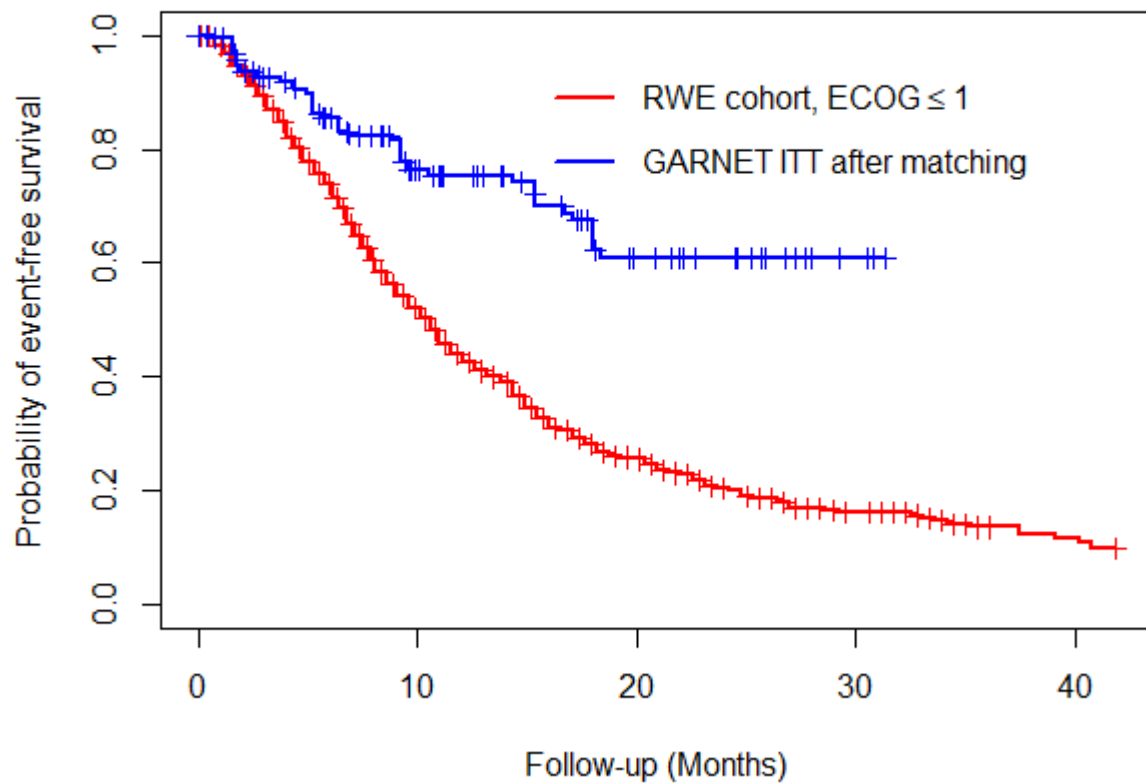


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 2, Quelle: (ICON, 2021, Abbildung 3.2)

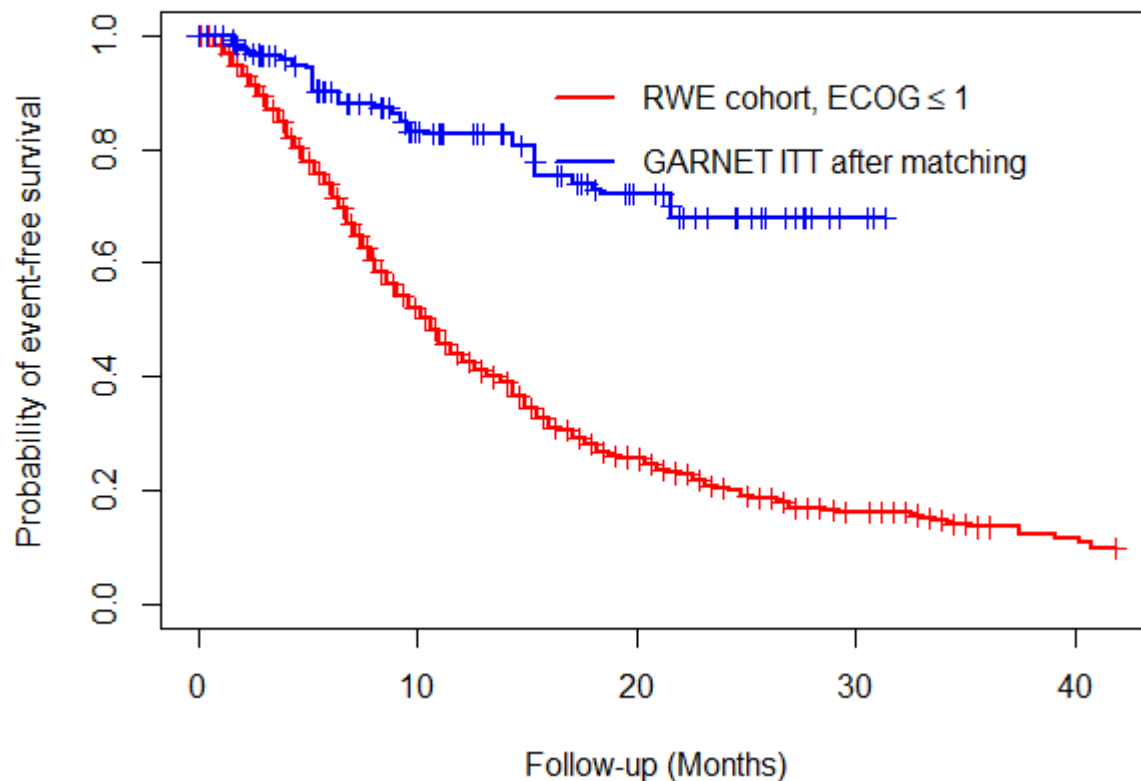


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) - Dostarlimab (GARNET Safety-Kohorte nach MAIC-Gewichtung) vs. Kohorte 2 - Szenario 3, Quelle: (7ICON, 2021, Abbildung 3.2)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Kohorte 2 des englischen Registers für alle drei Szenarien.

Sensitivitätsanalysen mit der ungewichteten Safety-Population inklusive Kaplan-Meier-Plots (GARNET vs. englisches Register) sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.8.2 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung																		
4010-01-001 (GARNET)	Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival; PFS) bzw. irPFS ist wie folgt definiert: • Gemäß RECIST v1.1: Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit, beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur frühen Beurteilung der Progression oder des Todes jeglicher Ursache bei abwesender Progression auf der Grundlage des Zeitpunkts der ersten Dokumentation der progressiven Krankheit (PD) gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1 (RECIST v1.1). PFS basiert auf einem unabhängigen verblindeten zentralen Review (BICR) unter Verwendung von RECIST v1.1. • Gemäß irRECIST: Immunologisch-bedingtes Progressionsfreies Überleben (irPFS) ist definiert als die Zeit, beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur frühen Beurteilung der immunvermittelten Progression oder des Todes jeglicher Ursache bei abwesender Progression auf der Grundlage des Zeitpunkts der ersten Dokumentation der immunvermittelten progressiven Krankheit (irPD) gemäß irRECIST. irPFS basiert auf der Einschätzung der Untersucher unter Verwendung von irRECIST. Progressionsfreies Überleben (Tage) = Datum des Ereignisses (PD, irPD oder Tod) bzw. Datum der Zensurierung – Datum der ersten Dosis + 1 Bei der Beurteilung von PFS/irPFS werden nur Tumorbewertungen berücksichtigt, die vor Beginn einer neuen Krebsbehandlung (einschließlich Strahlentherapie für die Tumorerkrankung(en)) durchgeführt wurden. Laut Studienbericht gelten folgende Zensierungsregeln: <table><tr><th>Szenario</th><th>Datum des Ereignisses/ der Zensurierung</th><th>Outcome</th></tr><tr><td>Keine Baseline-Bewertung</td><td>Erste Dosis</td><td>Zensiert</td></tr><tr><td>Keine auswertbare radiologische Tumorbewertung nach Baseline</td><td>Erste Dosis</td><td>Zensiert</td></tr><tr><td>Progression oder Tod >12 Wochen + 10 Tage nach der vorherigen Tumorbewertung nach Baseline</td><td>Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor Eintritt der Progression oder des Todes</td><td>Zensiert</td></tr><tr><td>Keine Progression</td><td>Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung</td><td>Zensiert</td></tr><tr><td>Neue Krebstherapie</td><td>Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor der neuen Krebstherapie</td><td>Zensiert</td></tr></table>	Szenario	Datum des Ereignisses/ der Zensurierung	Outcome	Keine Baseline-Bewertung	Erste Dosis	Zensiert	Keine auswertbare radiologische Tumorbewertung nach Baseline	Erste Dosis	Zensiert	Progression oder Tod >12 Wochen + 10 Tage nach der vorherigen Tumorbewertung nach Baseline	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor Eintritt der Progression oder des Todes	Zensiert	Keine Progression	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung	Zensiert	Neue Krebstherapie	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor der neuen Krebstherapie	Zensiert
Szenario	Datum des Ereignisses/ der Zensurierung	Outcome																	
Keine Baseline-Bewertung	Erste Dosis	Zensiert																	
Keine auswertbare radiologische Tumorbewertung nach Baseline	Erste Dosis	Zensiert																	
Progression oder Tod >12 Wochen + 10 Tage nach der vorherigen Tumorbewertung nach Baseline	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor Eintritt der Progression oder des Todes	Zensiert																	
Keine Progression	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung	Zensiert																	
Neue Krebstherapie	Letzte auswertbare radiologische Tumorbewertung vor der neuen Krebstherapie	Zensiert																	

Studie	Operationalisierung		
	Progression oder Tod ≤ 12 Wochen + 10 Tage nach vorheriger Tumorbewertung nach Baseline oder ≤ 18 Wochen nach dem ersten Dosisdatum	Progression oder Tod	Ereignis
Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methoden durchgeführt und anhand dem 25%, 50% (Median) und 75% Perzentil mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse und Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst. Hinzu kommen die Werte der Verteilungsfunktion zu den Monaten 6, 9 und 12.			
ZoptEC	Das Progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit, beginnend mit der Randomisierung bis zum Datum der dokumentierten Progression oder des Todes jeglicher Ursache, je nach dem, was zuerst eintritt und bis zum Ende der Studie aufgetreten ist. Damit ist PFS für Patientinnen, die eine Progression erleiden und anschließend versterben, die Anzahl der Tage zwischen der Randomisierung und dem Datum, an dem die Progression erstmals beobachtet wird. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung. Für diejenigen, die bis zum Ende der Studie <u>gestorben sind oder Progression</u> erleiden: Progressionsfreies Überleben (Tage) = Datum der Progression oder des Todes jeglicher Ursache – Randomisierungsdatum + 1 Für diejenigen, die <u>zensiert</u> werden: Progressionsfreies Überleben (Tage) = Datum der Zensierung – Randomisierungsdatum + 1, mit Zensierungsindikator Die folgenden Ereignisse wurden zensiert: • Keine Tumorbewertung zu Baseline (Zensierungsdatum: Randomisierung) • Abbruch der Studienbehandlung bei nicht dokumentierter Progression (Zensierungsdatum: Letzte Visite mit auswertbarer Tumorbewertung) • Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Toxizität oder anderen Gründen Treatment (Zensierungsdatum: Letzte Visite mit auswertbarer Tumorbewertung) • Tod oder Progression nach mehr als einer verpassten Visite (Zensierungsdatum: Letzte Visite mit auswertbarer Tumorbewertung) • Keine Progression (Zensierungsdatum: Letzte Visite mit auswertbarer Tumorbewertung) • Neue Krebstherapie (Zensierungsdatum: Letzte Visite mit auswertbarer Tumorbewertung) Für überlebende Patientinnen ohne Progression, die eine alternative Behandlung begannen, wurde PFS zum letzten Zeitpunkt des dokumentierten progressionsfreien Status zensiert, bevor eine alternative Behandlung begann. Ebenso wurden Lost-to-Follow-ups zum letzten Zeitpunkt des dokumentierten progressionsfreien Status zensiert. Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methoden durchgeführt und anhand dem 25%, 50% (Median) und 75% Perzentil mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse und Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst. Hinzu kommen die Werte der Verteilungsfunktion zu den Monaten 6 und 12.		

Studie	Operationalisierung
McMeekin	Das Progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit, beginnend mit der Randomisierung bis zum Datum der dokumentierten PD oder des Todes (bis zu ca. 22 Monate). Patientinnen, die keine Progression erleiden oder sterben, wurden am Tag ihrer letzten Tumorbewertung zensiert. Patientinnen, bei denen keine Tumoruntersuchungen in der Studie vorgenommen wurden, wurden an dem Tag zensiert, an dem sie randomisiert wurden. Eine messbare Krankheit ist vorhanden, wenn die Patientin eine oder mehrere messbare Läsionen hatte.
Makker	Das Progressionsfreie Überleben wurde definiert als Beginn der TC/Doxorubicin-Therapie bis zum entsprechenden Datum der Progression. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung. Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und anhand des Medians mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall zusammengefasst.
Julius	Zur Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist.
Rubinstein	Zur Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung.
Mazgani	Zur Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens liegen keine detaillierten Angaben in der Publikation vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit der Operationalisierung in GARNET vergleichbar ist. PFS wurde ab dem Zeitpunkt des Rezidivs erfasst. Die zugehörige Überlebenskurve wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben - Vergleiche

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. ZoptEC	Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine Platin-basierte Vorthherapie erhalten hatten. Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die entweder keine Studienmedikation erhielten, deren Follow-Up >36 Wochen war oder deren ECOG Score >2 war oder fehlte (missing). Um die GARNET mit der ZoptEC bezüglich der unterschiedlichen Messzeitpunkte möglichst vergleichbar zu machen, wurde ein "Assessment Schedule Matching" (ASM) nach Kapetanakis (⁶⁸Kapetanakis, et al., 2019) durchgeführt. Da die letzte Erfassung in der ZoptEC bei Woche 32 lag, wurden Ereignisse mit progressionsfreier Überlebenszeit >28 Wochen der GARNET an Woche 32 zensiert (modifiziertes ASM). Zur Überprüfung der Robustheit dieser Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Bei Erfüllung der Proportionalitätsannahme erfolgte die Effektschätzung über ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mittels stabilisierter IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Wenn die Proportionalitätsannahme für eine Effektschätzung mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht bestätigt werden konnte, wurde die Analyse stattdessen mit einem gewichteten „Accelerated Failure Time“-Modell (Weibull-Verteilung) mittels stabilisierter IPTW berechnet. Weitere Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Makker	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Um die RECIST v1.1-Kriterien der Vergleichsstudie erfüllen zu können wurde die Ausgangspopulation von 129 auf 113 Patientinnen reduziert. Ausgehend von diesen 113 Patientinnen der GARNET Studie wurden 24 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: • Alter: >35 Jahre, ≤78 Jahre (2 Patientinnen) • Ethnizität bekannt als „weiß oder schwarz“ (22 Patientinnen) Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Rubinstein	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET Studie wurde eine Patientin nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: • Alter: >40 Jahre, • Alter ≤83 Jahre Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Mazgani	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien bzw. Kriterien der Spanne der Baseline-Charakteristik der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET Studie wurden 39 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Histologie: Endometrioid oder Serös (39 Patientinnen)

Studie	Operationalisierung
	Aus der Publikation der Vergleichsstudie wurden Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert, um rekonstruierte individuelle Survival-Patientendaten zu erhalten. Die Effektschätzung erfolgte über eine gewichteten Cox-Regression, die auf den Datensatz angewendet wurde, der die rekonstruierten Patientendaten mit den GARNET-Daten kombiniert. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	ja	ja	ja
ZoptEC	nein	ja	ja	ja
McMeekin	nein	ja	ja	ja
Makker	nein	ja	ja	ja
Julius	nein	ja	ja	ja
Rubinstein	nein	ja	ja	ja
Mazgani	nein	ja	ja	ja

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben-Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studie	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GARNET vs. ZoptEC	Hoch
GARNET vs. Makker	Hoch
GARNET vs. Rubinstein	Hoch
GARNET vs. Mazgani	Hoch

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.8.2.1 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – GARNET

Tabelle 4-78: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben
GARNET	Dostarlimab
Nach RECIST	

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
	Ereignisrate, n (%)	60 (46,5)
	zensiert, n (%)	69 (53,5)
Progressionsfreie Überlebenszeit (Monate) – Quartile [1]		
	25%- Quartil (95% KI)	2,7 (2,5; 2,9)
	Median (95% KI)	5,6 (3,3; 18,0)
	75%- Quartil (95% KI)	NBB (NBB; NBB)
Verteilungsfunktion		
	6 Monate (95% KI)	50,0 (40,2; 59,0)
	9 Monate (95% KI)	48,9 (39,1; 58,0)
	12 Monate (95% KI)	48,9 (39,1; 58,0)
Nach irRECIST		
	Population	Safety-Population
	N	129
	Ereignisrate, n (%)	65 (50,4)
	zensiert, n (%)	64 (49,6)
Progressionsfreie Überlebenszeit (Monate) – Quartile [1]		
	25%- Quartil (95% KI)	2,8 (2,6; 3,1)
	Median (95% KI)	10,3 (5,4; 16,6)
	75%- Quartil (95% KI)	NBB (23,5; NBB)
Verteilungsfunktion		
	6 Monate (95% KI)	55,3 (45,6; 63,9)
	9 Monate (95% KI)	51,4 (41,7; 60,2)
	12 Monate (95% KI)	46,5 (36,7; 55,7)
Statistische Methodik:		[1] 95% KI mit der Methodenach Brookmeyer und Crowley (⁶⁵ Brookmeyer, et al., 1982)
NBB=Nicht berechenbar		
Quellen: (⁶⁹ Tesaro, 2020, , Tabelle 14.2.10a, 9)		

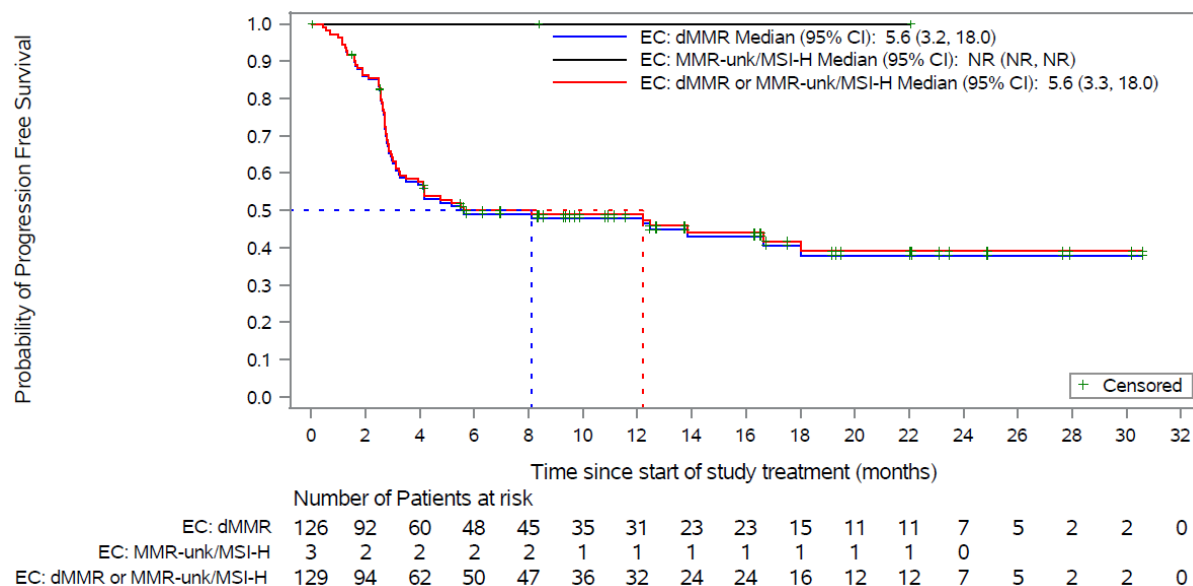


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (nach RECIST) - GARNET. Relevante Gesamtgruppe: dMMR oder MMR-unk/MSI-H. Quelle: (⁶⁹Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.1a)

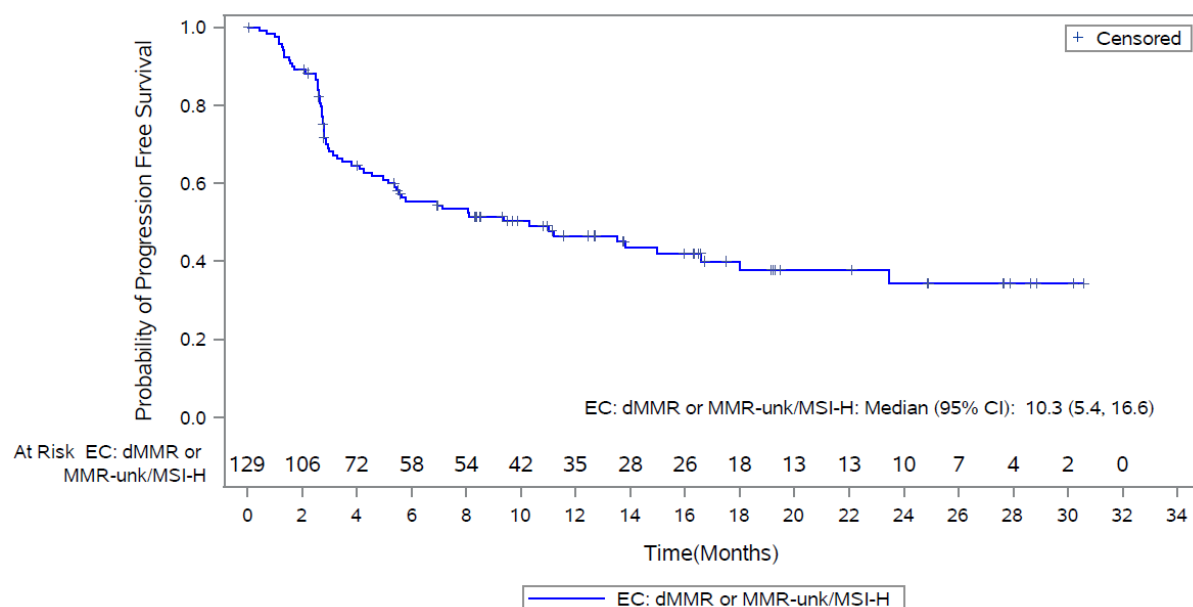


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (nach irRECIST) - GARNET, Quelle: (⁶⁹Tesaro, 2020, Abbildung 10)

4.3.2.3.8.2.2 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – ZoptEC

Tabelle 4-79: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
ZoptEC	Population	Doxorubicin
	Relevanter Studienarm der ITT	
	N	255
Nach RECIST		
	Ereignisrate, n (%)	148 (58,0)
	zensiert, n (%)	107 (42,0)
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate - Quartile		
	25%- Quartil (95% KI)	2,2 (2,1; 2,3)
	Median (95% KI)	4,7 (4,1, 6,6)
	75%- Quartil (95% KI)	9,2 (7,6; 10,1)
Verteilungsfunktion [1]		
	6 Monate-Überlebensrate n (%)	51 (47,5)
	(95% KI)	(40,0; 54,7)
	9 Monate-Überlebensrate n (%)	NB
	(95% KI)	NB
	12 Monate-Überlebensrate n (%)	12 (12,3)
	(95% KI)	(6,9; 19,3)
Statistische Methodik:		[1] Log-log transformierter Kaplan-Meier-Schätzer
NB=Nicht berichtet		
Quellen: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 11-6; ⁶⁷ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 14.2.13)		

Für dieses Dossier ist lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie relevant:

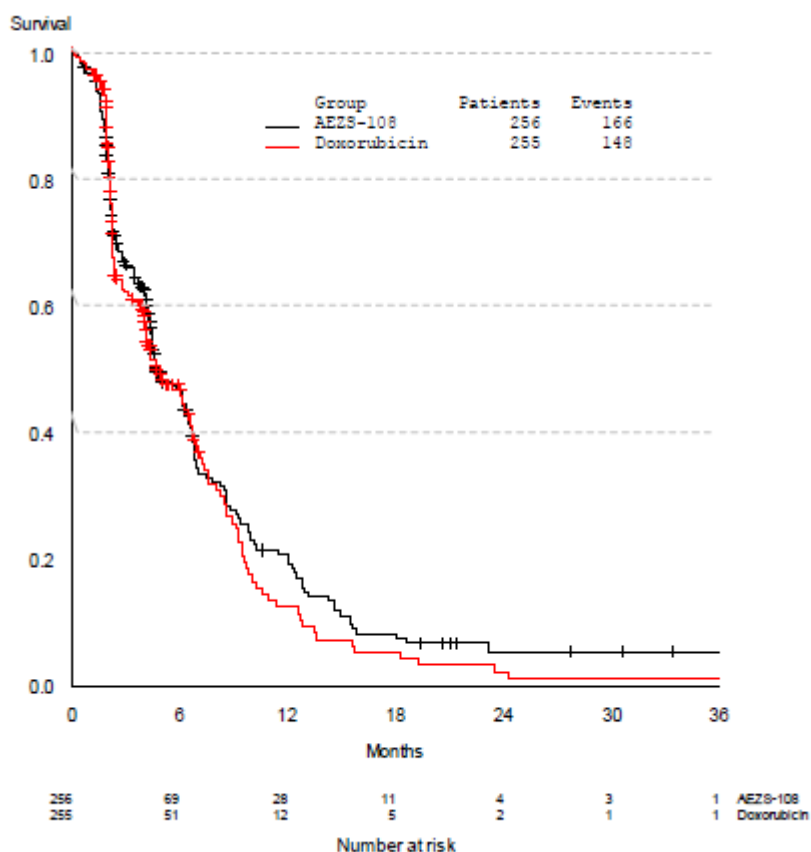


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben – ZoptEC. Quelle: (¹Aeterna Zentaris, 2017, Abbildung 14.2.5)

4.3.2.3.8.2.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) – Vergleich: GARNET vs. ZoptEC

Tabelle 4-80: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Ergebnisse für progressionsfreies Überleben		
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	92	233
Ereignisrate, n (%)	45 (49,45*)	138 (59,23*)
zensiert, n (%)	47 (51,65*)	95 (40,77*)

Ergebnisse für progressionsfreies Überleben			
Studie	GARNET	ZoptEC	
Wirkstoff	Dostarlimab	Doxorubicin	
Überlebenszeit Monate - Quartile			
	Median (95% KI)	12,222 (3,285; NBB)	4,928 (4,140; 6,604)
Gewichtung			
n [2]	91	233	
Statistischer Test			
	Hazard Ratio [3]	0,380	
	(95% KI)	(0,283; 0,511)	
	p-Wert	<0,0001	
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Accelerated Failure Time (AFT) Modell mit Weibull-Verteilung Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6		
NBB=Nicht berechenbar, da Quartil nicht erreicht NB = Nicht berichtet *Eigene Berechnung Quellen: (³³ GSK, 2021, Tabelle 8, 9; ⁷⁰ GSK, 2021, Tabelle 1, 2)			

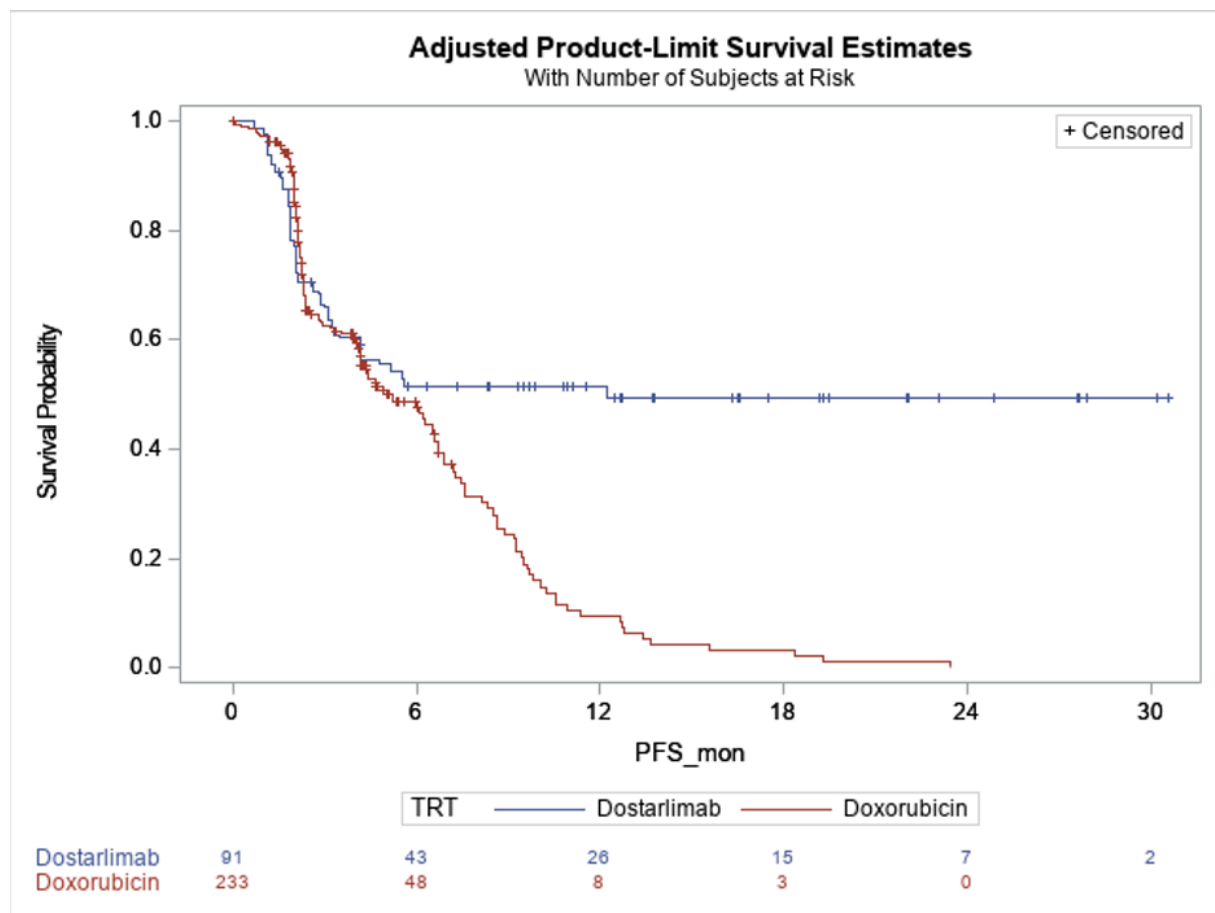


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁰GSK, 2021, Abbildung 2)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Doxorubicin (ZoptEC).

Eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensurierungen ist zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.8.2.3 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – McMeekin

Tabelle 4-81: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
McMeekin	Paclitaxel oder Doxorubicin	
	Population	Relevanter Studienarm der ITT
	N	223
	Ereignisrate, n (%)	162 (72)
	zensiert, n (%)	61 (27)*
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate - Quartile		
	25%- Quartil (95% KI)	NB
	Median (95% KI)	4,0 (2,7; 4,3)
	75%- Quartil (95% KI)	NB
NB=Nicht berichtet *Eigene Berechnung Quellen: (²McMeekin, et al., 2015, Tabelle 2)		

In der Publikation zu McMeekin (²McMeekin, et al., 2015) wurde kein Kaplan-Meier-Kurve angegeben. Daher konnten hieraus keine Daten gewonnen werden und kein Vergleich mit der Studie GARNET durchgeführt werden.

4.3.2.3.8.2.4 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Makker

Tabelle 4-82: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Makker	Doxorubicin	
	Population	Safety-Population*
	N	17
Nach RECIST		
	Ereignisrate, n (%)	NB
	zensiert, n (%)	NB
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	2,1 (0,95; 2,7)

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben
NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden.	
Quellen: (⁶ Makker, et al., 2013)	

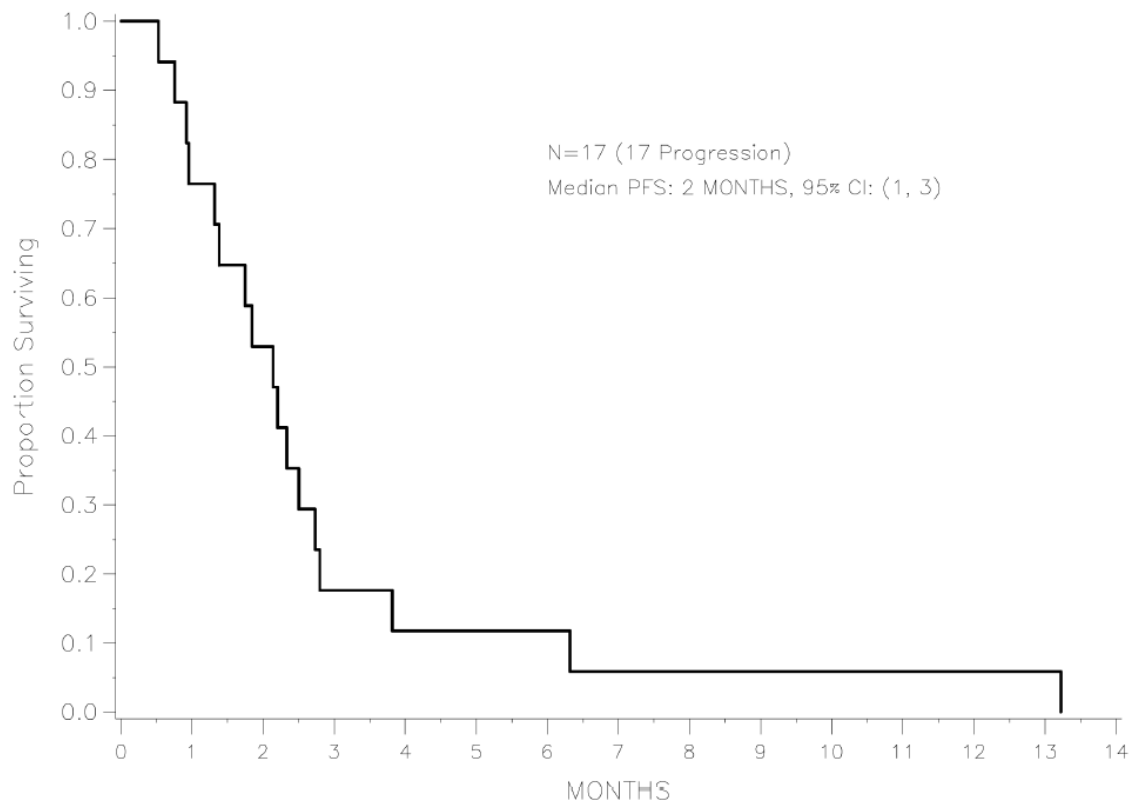


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Makker et al. 2013, Quelle: (⁶Makker, et al., 2013, Abbildung 1)

4.3.2.3.8.2.4.1 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Vergleich: GARNET vs. Makker

Tabelle 4-83: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker

Studie		Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS)	
Studie		GARNET	Makker
Wirkstoff		Dostarlimab	Doxorubicin
	Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Safety-Population**
	N [1]	91	17
	Ereignisrate, n (%)	51 (56,04)	NB*
	zensiert, n (%)	40 (43,96*)	NB*
Progressionsfreies Überleben Monate			
	Median (95% KI)	10,32 (5,45; 18,00)	2,1 (0,95; 2,7)
Gewichtung			
	Effective Sample Size	35,7	17
Statistischer Test			
	Hazard Ratio [2]	0,164	
	(95% KI)	(0,085; 0,361)	
	p-Wert	<0,001	
Statistischer Test – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)			
Gewichtung			
	Effective Sample Size	55,9	17
	Hazard Ratio [3]	0,189	
	(95% KI)	(0,102; 0,349)	
	p-Wert	<0,001	

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS)
Statistische Methodik: * Daten werden in Publikation nicht berichtet. Der statistische Test erfolgt auf Basis der rekonstruierten Daten der digitalisierten Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-30) [1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox-Proportional-Hazards-Modell [3] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Cox-Proportional-Hazards-Modell Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
** Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden. NB=Nicht berichtet	
Quellen: (⁶ Makker, et al., 2013; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 8, 9)	

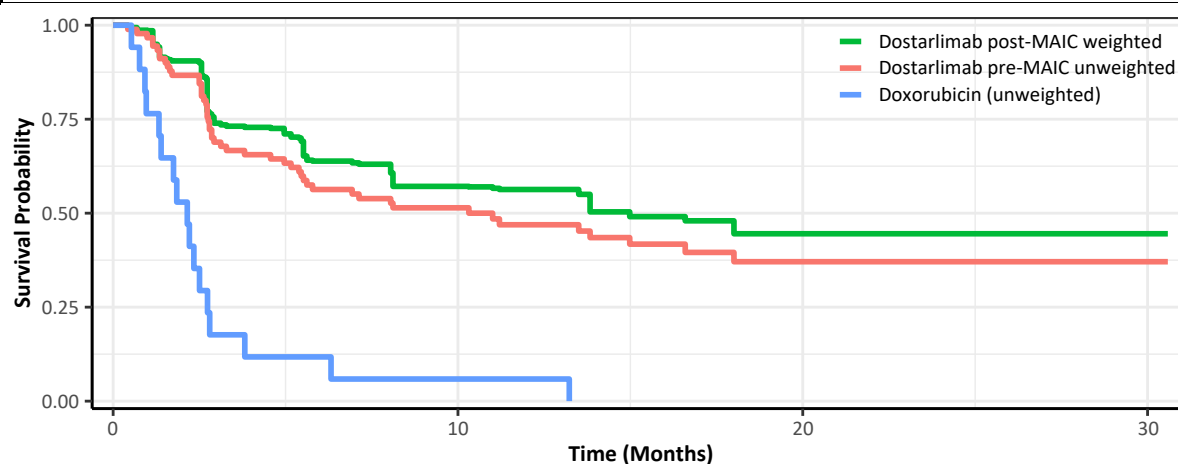


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶GSK, 2021)

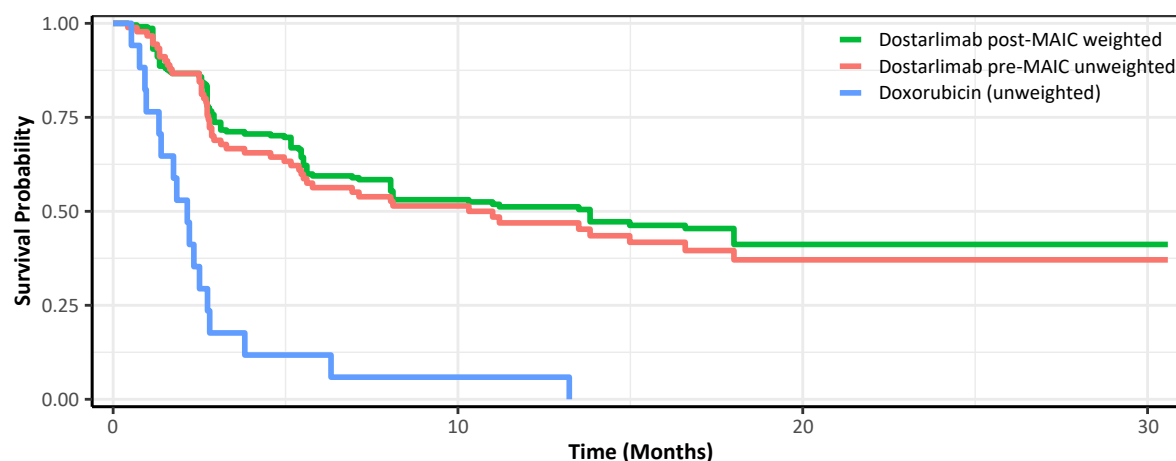


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Doxorubicin für progressionsfreies Überleben – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung), Quelle: (³⁶GSK, 2021)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Doxorubicin (Makker).

4.3.2.3.8.2.5 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Julius

Tabelle 4-84: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Julius

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Julius	Pegyliertes liposomales Doxorubicin	
	Population	Startdosis 30 mg/m2*
	N	7
	Ereignisrate (%)	NB
	Progressionsfreie Überlebenszeit Monate	
	Median (95% KI)	6,0 (NB)
	Population	Startdosis 35 mg/m2*
	N	10
	Ereignisrate (%)	NB
	Progressionsfreie Überlebenszeit Monate	
	Median (95% KI)	3,3 (NB)
	Population	Startdosis 40 mg/m2*
	N	41
	Ereignisrate (%)	NB
	Progressionsfreie Überlebenszeit Monate	
	Median (95% KI)	7,0 (NB)
	Population	Startdosis 50 mg/m2*
	N	1
	Ereignisrate (%)	NB
	Progressionsfreie Überlebenszeit Monate	
	Median (95% KI)	NB
NB=Nicht berichtet		
*Alle Patienten in der Publikation von Julius et al. 2013, die nach mindestens einer Chemotherapie mit Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) mit der angegebenen Startdosis behandelt wurden.		
Quelle: (3)Julius, et al., 2013)		

In der Publikation zu Julius et al. 2013 (³Julius, et al., 2013) wurden keine Kaplan-Meier-Kurven angegeben. Daher konnten hieraus keine Daten gewonnen werden und kein Vergleich mit der Studie GARNET durchgeführt werden.

4.3.2.3.8.2.6 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Rubinstein

Tabelle 4-85: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Rubinstein	Carboplatin+Paclitaxel	
	Population	Safety-Population*
	N	20
	Ereignisrate (%)	NB
	zensiert, n (%)	NB
Nach RECIST		
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	10,0 (2,0; 47,0)
NB=Nicht berichtet		
* Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden.		
Quellen: (°Rubinstein, et al., 2019)		

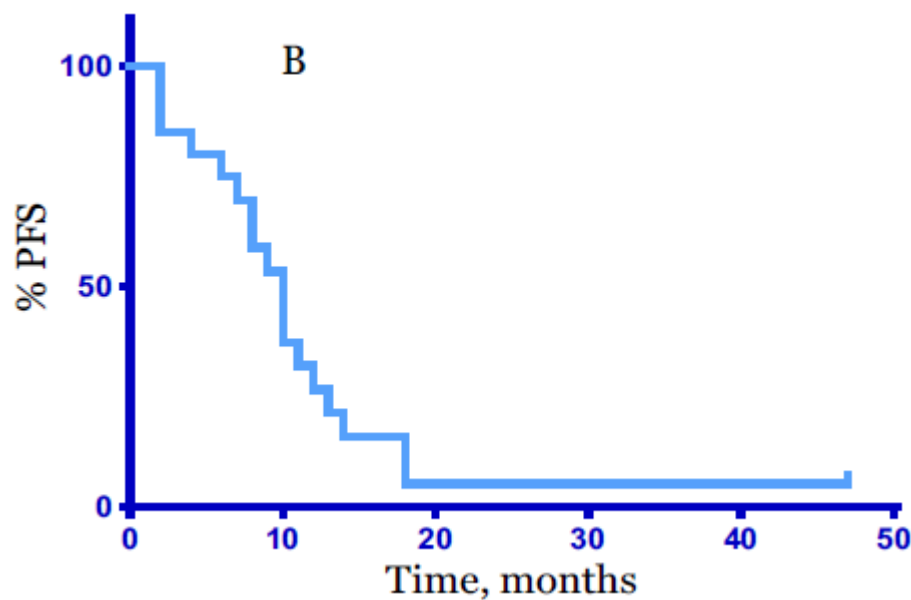


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Rubinstein et al. 2019, Quelle: (5)Rubinstein, et al., 2019, Abbildung 1)

4.3.2.3.8.2.6.1 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Vergleich: vs. Rubinstein

Tabelle 4-86: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	Rubinstein Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Safety-Population**
N [1]	128	20
Nach RECIST		
Ereignisrate, n (%)	60 (46,88)	NB
zensiert, n (%)	68 (53,12*)	NB
Progressionsfreies Überleben Monate - Median		
Median (95% KI)	5,62 (3,29; 18,00)	10,0 (2,0; 47,0)
Gewichtung		
Effective Sample Size	46,4	20
Statistischer Test		
Hazard Ratio [2]	0,866	

Studie		Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Studie	GARNET	Rubinstein	
Wirkstoff	Dostarlimab	Carboplatin+Paclitaxel	
	(95% KI)	(0,511; 1,466)	
	p-Wert	0,591	
Statistischer Test – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)			
Gewichtung			
Effective Sample Size	58,6	20	
	Hazard Ratio [3]	0,746	
	(95% KI)	(0,45; 1,237)	
	p-Wert	0,256	
Statistische Methodik:			
[1] Vor MAIC-Gewichtung			
[2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox-Proportional-Hazards-Modell			
[3] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Cox-Proportional-Hazards-Modell mit MAIC-Gewichtung			
Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6			
NB=Nicht berichtet			
* Eigene Berechnung			
** Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden.			
Quellen: ⁵ Rubinstein, et al., 2019; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 17, 18)			

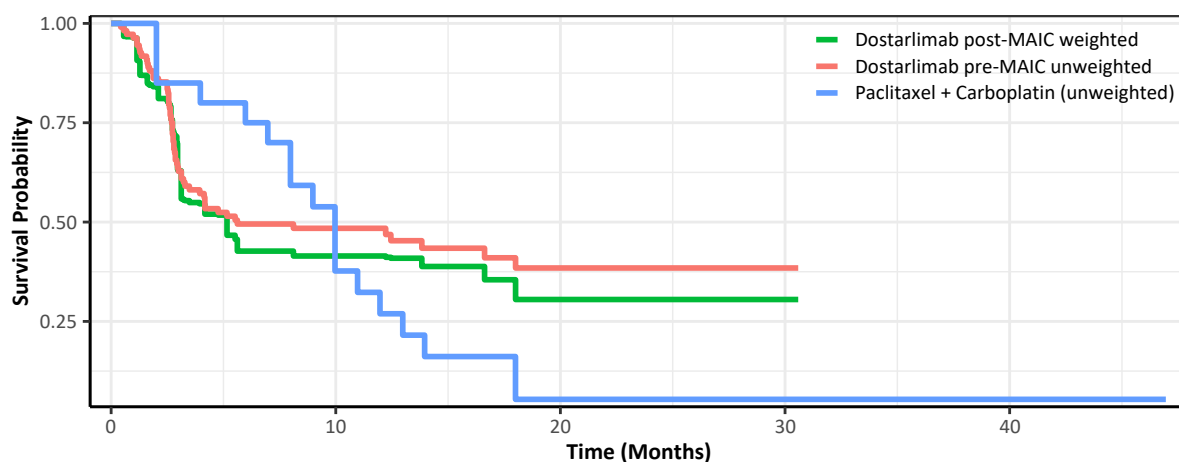


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶GSK, 2021)

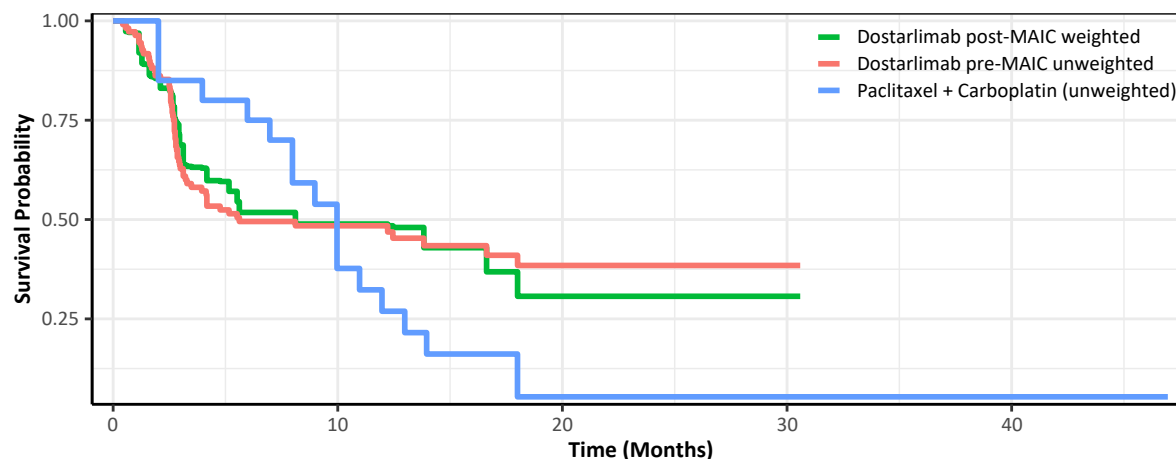


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben (reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)), Quelle: (36GSK, 2021)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab (GARNET) und Paclitaxel + Carboplatin (Rubinstein).

4.3.2.3.8.2.7 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Mazgani

Die 31 Patienten, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden, wurden in der Publikation von Mazgani et al. 2008 nach Subgruppe Endometrioid und Serös dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
Mazgani	Carboplatin+Paclitaxel	
	Population	Subgruppe: Endometrioid*
	N	19
	Ereignisrate (%)	NB
	zensiert	NB
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	8,0 (5,02; 12,72) ¹
	Population	Subgruppe: Serös*
	N	12

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
	Ereignisrate (%)	NB
	zensiert	NB
Progressionsfreie Überlebenszeit Monate		
	Median (95% KI)	9,0 (3,59; 35,4) ¹
1: entspricht der medianen progressionsfreien Überlebenszeit ab dem ersten Rezidiv derjenigen, die Carboplatin+Paclitaxel erhalten NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (⁴Mazgani, et al., 2008)		

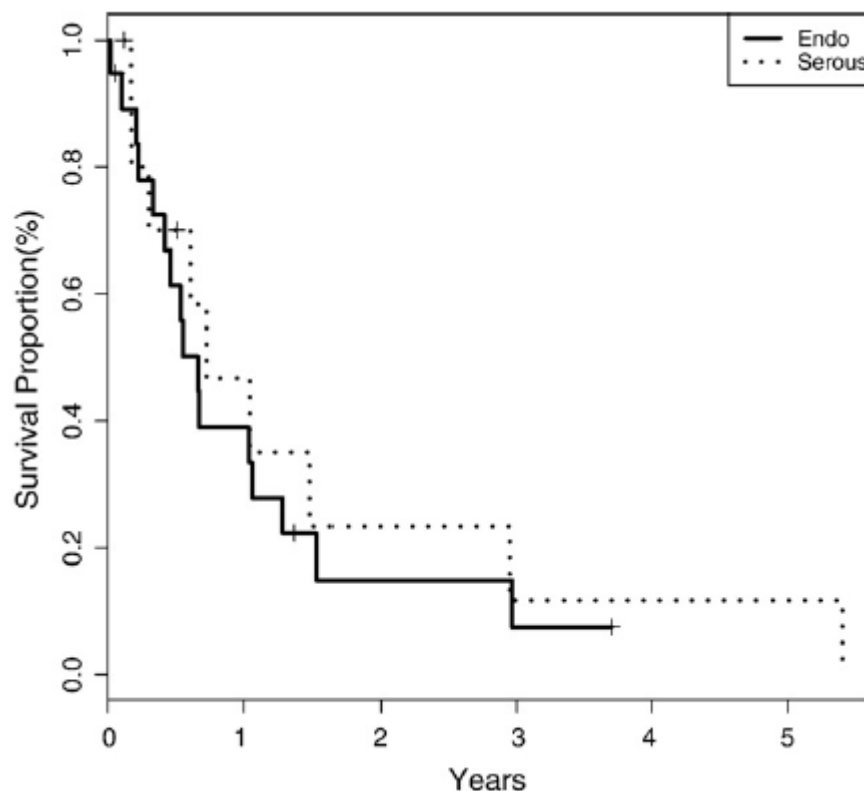


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus der Publikation Mazgani et al. 2008, Quelle (⁴Mazgani, et al., 2008, Abbildung 1)

4.3.2.3.8.2.7.1 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) – Vergleich: vs. Mazgani

Tabelle 4-88: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben	
	GARNET Dostarlimab	Mazgani Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Subgruppe Endometrioid+ Subgruppe Serös****
N [1]	90	31
Ereignisrate, n (%)	44 (48,89)	NB
zensiert, n (%)	46 (51,11*)	NB
Überlebenszeit Monate - Median		
Median(95% KI)	4,17 (2,86; NBB)	NB*
Gewichtung		
Effective Sample Size	29,1**	31
Statistischer Test		
Hazard Ratio [2]	1,152	
(95% KI)	(0,689; 1,926)	
p-Wert	0,59	
Subgruppe: Endometrioid		
Population	GARNET Dostarlimab	Mazgani Subgruppe Endometrioid
N [1]	85	19
Ereignisrate, n (%)	40 (47,06)	NB
zensiert, n (%)	45 (52,94*)	NB
Überlebenszeit Monate - Median		
Median(95% KI)	4,17 (2,86; NBB)	8,0 (5,02; 12,72)
Statistischer Test – Subgruppe: Endometrioid		
Hazard Ratio [3]	0,775	
(95% KI)	(0,477; 1,261)	
p-Wert	0,305	
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Nach MAIC-Gewichtung: Cox- Proportional-Hazards-Modell [3] Cox-Proportional-Hazards-Modell (naiver Vergleich, ohne MAIC-Gewichtung) Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	

Studie	Ergebnisse für progressionsfreies Überleben
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht; NB=Nicht berichtet * Daten werden in Publikation nicht berichtet. Der statistische Test erfolgt auf Basis der rekonstruierten Daten der digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-37) ** Die 5 Serösen Patientinnen des GARNET-Sets erhalten weit mehr Gewicht als die 85 endometrioiden, was diese große Diskrepanz zwischen Effective Sample Size und Ausgangsbasis (reduzierte „gematchte“ Population n=90) erklärt. Trotz einer Effective Sample Size, die kleiner als 60% der Ausgangsbasis ist, konnte hier keine zusätzliche MAIC-Gewichtung mit reduzierten prognostischen Set durchgeführt werden, da die Variable Histologie keine prognostische Variable des reduzierten Sets darstellt. *** Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (⁴Mazgani, et al., 2008; ³⁶GSK, 2021, Abbildung 24, 25)	

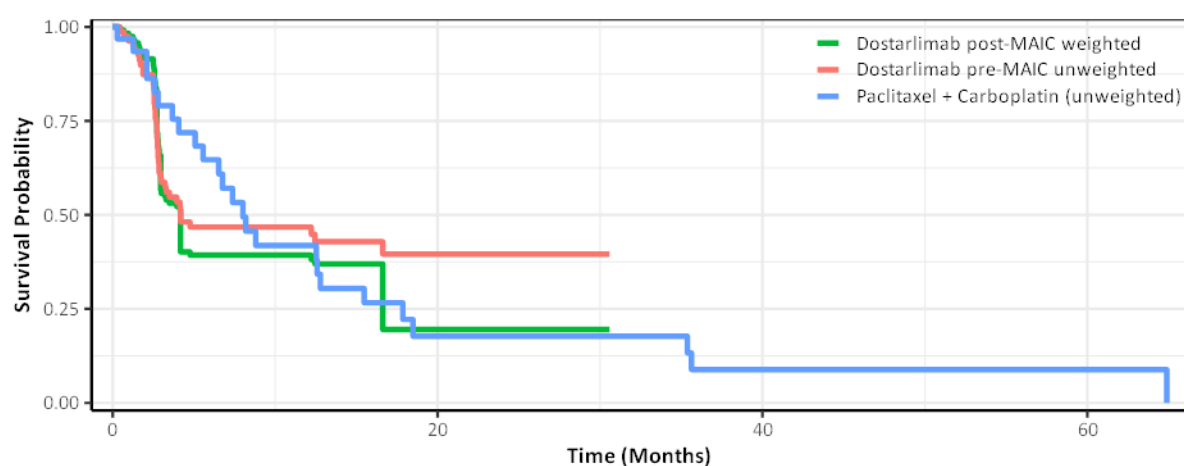


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben, Quelle: (³⁶GSK, 2021)

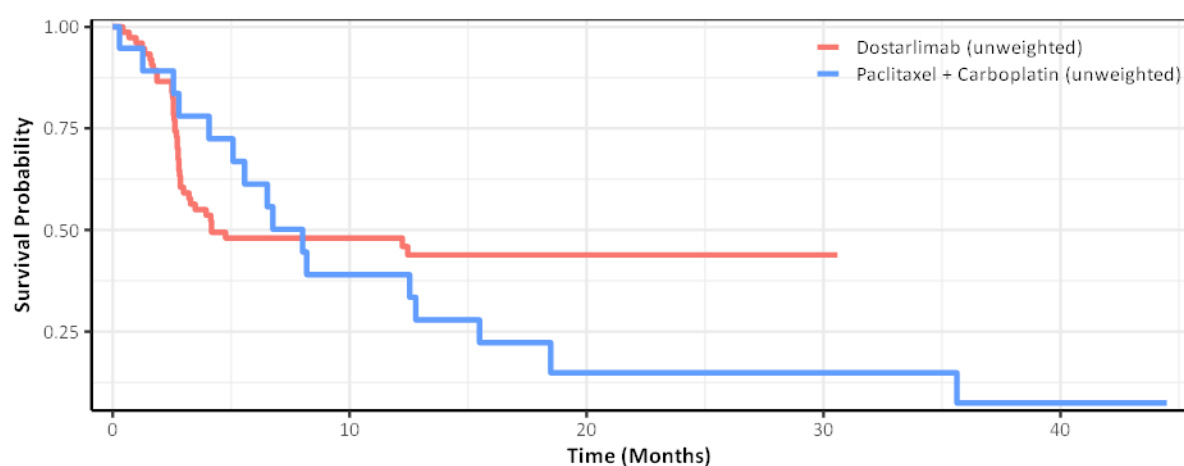


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab (vor und nach der MAIC-Gewichtung) und Paclitaxel + Carboplatin für progressionsfreies Überleben (Subgruppe Endometrioid), Quelle: (³⁶GSK, 2021, Abbildung 27)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab (GARNET) und Paclitaxel + Carboplatin (Mazgani).

4.3.2.3.8.3 Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
4010-01-001 (GARNET)	Der Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) ist wie folgt definiert: Gemäß RECIST v1.1: Die ORR ist der Anteil der Patientinnen, die das beste Gesamtansprechen (best overall response; BOR) unter Berücksichtigung von Patientinnen mit vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen gemäß RECIST v1.1 erreicht haben. ORR basiert auf einem unabhängigen verblindeten zentralen Review (BICR) unter Verwendung von RECIST v1.1. Gemäß irRECIST: Die irORR ist der Anteil der Patientinnen, die das beste Gesamtansprechen (best overall response; BOR) unter Berücksichtigung von Patientinnen mit vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen gemäß irRECIST erreicht haben. irORR basiert auf der Einschätzung der Untersucher unter Verwendung von irRECIST. Tumorbewertungen nach Einleitung einer weiteren Krebstherapie sind für die Beurteilung der BOR ausgeschlossen. Patientinnen, die keine radiographische Tumorbewertung nach Baseline erhalten haben, die Tumorbehandlungen nach Baseline (einschließlich Operation oder Bestrahlung der Tumorerläsionen) erhalten haben, außer den Studienbehandlungen vor Erreichen eines CR/irCR oder PR/irPR, oder Personen, die sterben, einen Progress erleiden oder die Studie aus irgendeinem Grund abbrechen, bevor sie ein CR/irCR oder PR/irPR erreichen, werden bei der Beurteilung von ORR/irORR als Nicht-Responder gezählt. ORR und irORR wurde unter Analyse der Anzahl der Patientinnen und Prozentsätze zusammengefasst. Es sind zweiseitige exakte 95% Konfidenzintervalle bereitgestellt. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DOR) wird wie folgt definiert: Gemäß RECIST v1.1: Die Zeit beginnend mit der ersten Dokumentation des Gesamtansprechens, welches als CR oder PR bestätigt wurde, bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der progressiven Krankheit (PD) oder des Todes. DOR basiert auf einem unabhängigen verblindeten zentralen Review (BICR) unter Verwendung von RECIST v1.1. Gemäß irRECIST: Die Zeit beginnend mit der ersten Dokumentation des Gesamtansprechens, welches als irCR oder irPR bestätigt wurde, bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der irPD oder des Todes. irDOR basiert auf der Einschätzung der Untersucher unter Verwendung von irRECIST. Klinische Verschlechterung wurde nicht als dokumentierte Krankheitsprogression betrachtet. Bei der Beurteilung von DOR und irDOR werden nur Tumorbewertungen berücksichtigt, die vor oder zu Beginn einer neuen Krebsbehandlung (einschließlich Strahlentherapie für die Tumorerläsion(en)) durchgeführt wurden.

Studie	Operationalisierung
	Es gelten die gleichen Zensierungsregeln wie bei dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Die Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methoden durchgeführt und anhand dem 25%, 50% (Median) und 75% Perzentil mit assoziierten 95% Konfidenzintervallen sowie Anzahl und Prozent der Ereignisse, Anzahl und Prozent der zensierten Beobachtungen zusammengefasst sowie Maximum und Minimum. Hinzu kommen die Werte der Verteilungsfunktion zu den Monaten 6, 12 und 18.
ZoptEC	Die ORR ist definiert als der Anteil der Patientinnen, dessen bestes Gesamtansprechen, PR oder besser während des Behandlungszeitraums ist. Dabei muss das Ansprechen mindestens 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen bestätigt werden. Tumorbewertungen erfolgen alle 3 Zyklen (± 7 Tage) während der laufenden Behandlung und falls erforderlich über das Ende der Behandlung hinaus, alle 3 Monate (± 7 Tage), während die Patientin noch an der Studie teilnimmt. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung. Die DOR ist definiert als die Zeit, beginnend mit der Dokumentation von CR oder PR (je nachdem, was zuerst aufgezeichnet wird) bis zum ersten Datum, an dem die rezidivierende oder progressive Krankheit objektiv dokumentiert wird.
McMeekin	Die ORR ist definiert als der Anteil der Patientinnen, dessen bestes Gesamtansprechen, PR oder CR während des Behandlungszeitraums ist. Veränderungen bei Tumormessungen müssen nicht durch wiederholte Messungen bestätigt werden, die durchgeführt wurden, nachdem die Kriterien für das Ansprechen zum ersten Mal erfüllt wurden. Tumorbewertungen erfolgen alle 6 Wochen bis zum Ende der Behandlung (9 Zyklen oder ca. Tag 189). Die Analyse erfolgte bei allen randomisierten Patientinnen mit messbarer Erkrankung. irRECIST fand bei diesem Endpunkt Anwendung
Makker	Zur Operationalisierung der ORR liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit den Operationalisierungen in GARNET vergleichbar ist. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung.
Rubinstein	Zur Operationalisierung der ORR liegen keine detaillierten Angaben vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Endpunkt gemäß den allgemeinen Standards erhoben worden ist und mit den Operationalisierungen in GARNET vergleichbar ist. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung.
Mazgani	Die ORR wurde gemäß den RECIST-Kriterien auf der Grundlage von CT-Scans erfasst, mit der Ausnahme, dass das beste Gesamtansprechen erfasst wurde, ohne dass eine Bestätigung durch eine erneute Bildgebung vier oder mehr Wochen später erforderlich war und dass keine Tumormarker verwendet wurden. Die Tumormessungen wurden aus den Bildgebungsberichten abstrahiert. RECIST v1.1 fand bei diesem Endpunkt Anwendung.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate (ORR) - Vergleiche

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. ZoptEC	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET) und des Doxorubicin-Armes (ZoptEC), auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen konnten Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET Studie wurden 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine Platin-basierte Vortherapie hatten.

Studie	Operationalisierung
	Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: • keine Studienmedikation erhalten • Follow-Up >36 Wochen • ECOG Score >2 • fehlende Angaben zum ECOG Score Die Effektschätzung erfolgte als eine gewichtete logistische Regression mittels stabilisierter IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Dauer des Ansprechens (DOR): Hierbei wurden alle Patientinnen, der oben genannten reduzierten „gemachten“ Populationen der beiden Studien verglichen, die ein objektives Ansprechen hatten. Um die GARNET mit der ZoptEC bezüglich der unterschiedlichen Messzeitpunkte möglichst vergleichbar zu machen, wurde ein „Assessment Schedule Matching“ (ASM) nach Kapetanakis (⁶⁸Kapetanakis, et al., 2019) durchgeführt. Da die letzte Erfassung in der ZoptEC bei Woche 32 lag, wurden jedoch hierbei die Ereignisse mit progressionsfreier Überlebenszeit >28 Wochen der GARNET an Woche 32 zensiert (modifiziertes ASM). Zur Überprüfung der Robustheit dieser Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung durchgeführt. Die Effektschätzung erfolgte jeweils als eine gewichtete Cox-Regression mittels stabiler IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Weitere Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. McMeekin	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der „Doxorubicin oder Paclitaxel“-Arm der Studie von McMeekin (IXAMPLE2) herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Um die RECIST v1.1-Kriterien der Vergleichsstudie erfüllen zu können wurde die Ausgangspopulation von 129 auf 113 Patientinnen reduziert. Ausgehend von diesen 113 Patientinnen der GARNET-Studie wurden 7 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: - Hämoglobin ≥ 9 g/dL (2 Patientinnen) - Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ „upper limit of normal“ [ULN] (1 Patientin) - Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ ULN (2 Patientinnen) - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN (2 Patientinnen)

Studie	Operationalisierung
	Die statistischen Maßzahlen basieren auf einer gewichteten logistischen Regression. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Makker	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Um die RECIST v1.1-Kriterien der Vergleichsstudie erfüllen zu können wurde die Ausgangspopulation von 129 auf 113 Patientinnen reduziert. Ausgehend von diesen 113 Patientinnen der GARNET-Studie wurden 7 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Alter: >35 Jahre, ≤78 Jahre (2 Patientinnen) Ethnizität bekannt als „weiß oder schwarz“ (22 Patientinnen) Die statistischen Maßzahlen basieren auf einer gewichteten logistischen Regression. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Rubinstein	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurde eine Patientin nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Alter: >40 Jahre, ≤83 Jahre Die statistischen Maßzahlen basieren auf einer gewichteten logistischen Regression. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. Mazgani	Die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 7 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die folgendes Kriterium der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Histologie: Endometrioid oder Serös (39 Patientinnen) Die statistischen Maßzahlen basieren auf einer gewichteten logistischen Regression. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrate (ORR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	ja	ja	ja
ZoptEC	nein	ja	ja	ja
McMeekin	nein	ja	ja	ja
Makker	nein	ja	ja	ja
Rubinstein	nein	ja	ja	ja
Mazgani	nein	ja	ja	ja

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studie	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GARNET vs. ZoptEC	Hoch
GARNET vs. McMeekin	Hoch
GARNET vs. Makker	Hoch
GARNET vs. Julius	Hoch
GARNET vs. Rubinstein	Hoch
GARNET vs. Mazgani	Hoch
GARNET vs. Englisches Register (217216)	Hoch

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.8.3.1 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – GARNET

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für ORR	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
Nach RECIST		
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%) [1]	48 (37,2)
	(95% KI)	(28,9; 46,2)
BOR	CR, n (%)	12 (9,3)
	PR, n (%)	36 (27,9)
	SD, n (%)	17 (13,2)
	PD, n (%)	41 (31,8)
	Nicht bestimmbar, n (%)	3 (2,3)
	Keine Erkrankung, n (%)	2 (1,6)
	Nicht durchgeführt, n (%)	18 (14,0)
	DCR, n (%)	65 (50,4)
	(95% KI)	(41,5; 59,3)
Nach irRECIST		
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%) [1]	52 (40,3)
	(95% KI)	(31,8; 49,3)
BOR	CR, n (%)	8 (6,2)
	PR, n (%)	44 (34,1)
	SD, n (%)	24 (18,6)
	PD, n (%)	37 (28,7)
	Nicht bestimmbar, n (%)	4 (3,1)
	Nicht durchgeführt, n (%)	11 (8,5)
	Keine messbare Krankheit zu Baseline, n (%)	1 (0,8)
	DCR, n (%)	76 (58,9)

Studie	Ergebnisse für ORR
GARNET	Dostarlimab
	(95% KI)
	(49,9; 67,5)
Statistische Methodik:	[1] Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall für den binomischen Anteil
CR=complete response, PR=partial response, SD=stable disease, PD=progressive disease DCR = Disease Control Rate Quellen: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Tabelle 14.2.1a, LSC102334.CoRap.Q46d.t.1)	

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR)
GARNET	Dostarlimab
Nach RECIST	
	Population
	Patientinnen der Safety mit objektivem Ansprechen
	N
	48
	Median, Follow-up (Monate)
	12,5
	Ereignisrate, n (%)
	5 (10,4)
	zensiert, n (%)
	43 (89,6)
DOR (Monate) [1]	
	(Min; Max)
	(2,6; 28,1)[2]
	25%- Quartil (95% KI)
	NBB (9,8; NBB)
	Median (95% KI)
	NBB (NBB; NBB)
	75%- Quartil (95% KI)
	NBB (NBB; NBB)
	Dauer ≥6 Monate, n (%)
	37 (77,1)
Verteilungsfunktion	
	6 Monate (95% KI)
	97,9 (86,1; 99,7)
	12 Monate (95% KI)
	90,9 (73,7; 97,1)
	18 Monate (95% KI)
	80,1 (56,8; 91,7)
Nach irRECIST	
	Population
	Patientinnen der Safety mit objektivem Ansprechen
	N
	52
	Median, Follow-up (Monate)
	13,8
	Ereignisrate, n (%)
	9 (17,3)

Studie	Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR)
GARNET	Dostarlimab
zensiert, n (%)	43 (82,7)
irDOR (Monate) [1]	
(Min; Max)	(1,41; 28,09) [2]
25%- Quartil (95% KI)	20,5 (8,4; NBB)
Median (95% KI)	NBB (20,5; NBB)
75%- Quartil (95% KI)	NBB (NBB; NBB)
Dauer ≥ 6 Monate, n (%)	40 (76,9)
Verteilungsfunktion	
6 Monate (95% KI)	96,1 (85,2; 99,0)
12 Monate (95% KI)	79,2 (62,1; 89,2)
18 Monate (95% KI)	79,2 (62,1; 89,2)
Statistische Methodik:	[1] 95% KI mit der Methodenach Brookmeyer und Crowley (⁶⁵ Brookmeyer, et al., 1982) [2] Response ist laufend
NBB=Nicht berechenbar Quellen: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Tabelle 5, 14.2.12a)	

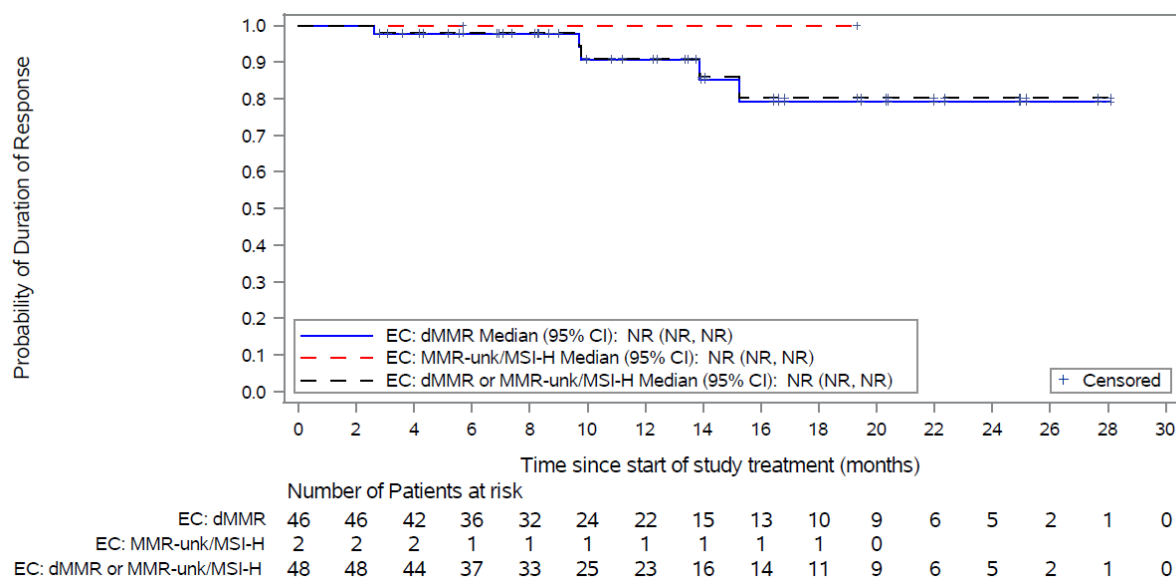


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab für Dauer des Ansprechens (DOR) nach RECIST, Relevante Gesamtgruppe: „dMMR oder MMR-unk/MSI-H“, Quelle: (⁶⁹Tesaro, 2020, Abbildung 14.1.3a)

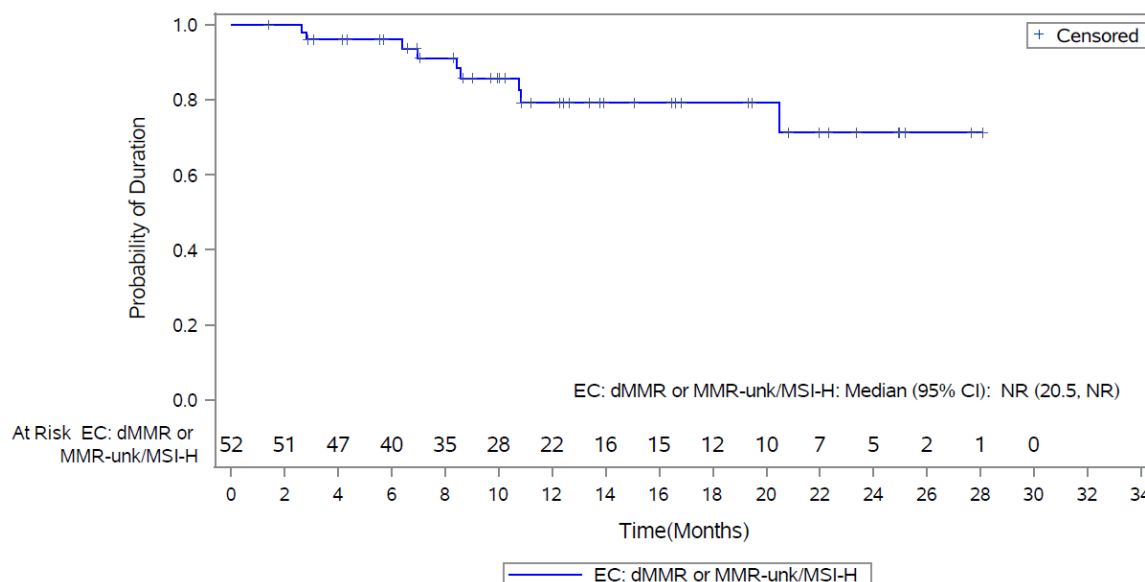


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven Dostarlimab für Dauer des Ansprechens (irDOR) nach irRECIST, Quelle: (⁶⁹Tesaro, 2020, Abbildung 6)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Objektive Responserate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für ORR	
GARNET	Dostarlimab	
Nach RECIST		
	Population	Efficacy-Population
	N	108
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%) [1]	47 (43,5)
	(95% KI)	(34,0; 53,4)
BOR	CR, n (%)	11 (10,2)
	PR, n (%)	36 (33,3)
	SD, n (%)	13 (12,0)
	PD, n (%)	39 (36,1)
	Nicht bestimmbar, n (%)	6 (5,6)
	Keine Erkrankung, n (%)	0
	Nicht durchgeführt, n (%)	3 (2,8)
	DCR, n (%)	60 (55,6)
	(95% KI)	(45,7; 65,1)

Studie	Ergebnisse für ORR
	Statistische Methodik: [1] Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall für den binomischen Anteil
irCR=complete response, irPR=partial response, irSD=stable disease, irPD=progressive disease DCR = Disease Control Rate Quelle: (¹ EMA, 2021, Tabelle 34)	

Mit Blick auf die Safety-Population lag die Ansprechrates unter Dostarlimab bei 37,2% (95%-KI: [28,9; 46,2]). Allerdings waren 18 (14%) der Patientinnen in der Safety-Population noch nicht auf Ansprechen untersucht worden. Blickt man auf die zulassungsrelevante Efficacy-Population (n=108), in der 97.2% der Patientinnen bereits auf Ansprechen untersucht wurden, liegt die Ansprechrates bei 43,5% (95%-KI: [34,0; 53,4]).

4.3.2.3.8.2 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – ZoptEC

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)
ZoptEC	Doxorubicin
	Population Relevanter Studienarm der ITT-Population
	N 255
Nach RECIST	
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%) 36 (14,1)
	(95% KI) (9,8; 18,4)
BOR	
	CR, n (%) 5 (2,0)
	PR, n (%) 31 (12,2)
	SD, n (%) 102 (40,0)
	PD, n (%) 67 (26,3)
	PRSD, n (%) 11 (4,3)
	uPD, n (%) 8 (3,1)
	Missing, n (%) 31 (12,2)
PRSD=non-CR/non-PD; SD=stable disease; uPD=unequivocal progressive disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response Quellen: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 11-7; ⁶⁷ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 14.2.6)	

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Studie	Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR)	
ZoptEC	Doxorubicin	
	Population	Patientinnen des relevanten Studienarmes der ITT-Population mit objektivem Ansprechen
	N	36
	Ereignisrate, n (%)	22 (61,1)
	zensiert, n (%)	14 (38,9)
DOR (Monate)		
	25%- Quartil (95% KI)	4,9 (4,0; 6,2)
	Median (95% KI)	9,0 (5,0; 12,9)
	75%- Quartil (95% KI)	13,2 (9,0; NB)
Verteilungsfunktion [1]		
	6 Monate (95% KI)	61,5 (41,2; 76,6)
	12 Monate (95% KI)	34,4 (17,4; 52,2)
	Statistische Methodik:	[1] Log-log transformierter Kaplan-Meier-Schätzer
NB=Nicht berichtet Quellen: ⁶⁷ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 14.2.10; ⁶⁹ Tesaro, 2020, Tabelle 5, 14.2.12a)		

4.3.2.3.8.3.2.1 Endpunkt: Objektive Responserate (ORR) – Vergleich: GARNET vs. ZoptEC

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Objektive Responserate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC (matched population)

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrte (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	92	233
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	40 (43,5)	32 (13,7)
(95% KI)	(33,2; 54,2)	(9,60; 18,8)
Gewichtung:		
n [2]	92	233
Statistischer Test:		

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
	Absolute Risikoreduktion [3]	-0,317
	95% Konfidenzintervall	(-0,428; -0,206)
	Relatives Risiko [3]	0,298
	95% Konfidenzintervall	(0,201; 0,434)
	Odds Ratio [3]	0,189
	95% Konfidenzintervall	(0,108; 0,330)
	p-Wert	<0,0001
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Logistische Regression Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
Quelle: (⁷² GSK, 2020, Tabelle 1, 3)		

Eine Sensitivitätsanalyse mit nicht- stabilisierter IPTW-Gewichtung (GARNET vs. ZoptEC) ist zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

Im Vergleich zu der beobachteten Ansprechrate unter Doxorubicin in der ZoptEC Studie war die Ansprechrate unter Dostarlimab in der GARNET Studie etwa 5-mal so hoch. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Doxorubicin (ZoptEC).

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen - GARNET vs. ZoptEC

Studie	Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR)	
Studie Wirkstoff	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Patientinnen der reduzierten „gematchten“ Population mit objektivem Ansprechen	Patientinnen der reduzierten „gematchten“ Population mit objektivem Ansprechen
N [1]	40	32
Ereignisrate, n (%)	1 (2,5*)	19 (59,4*)
zensiert, n (%)	39 (97,5*)	13 (40,6*)

Studie		Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR)	
DOR (Monate) [1]			
Median (95% KI)		NBB (NBB; NBB)	8,378 (4,863; 10,974)
Gewichtung			
n [2]	40		31
Statistischer Test			
	Hazard Ratio [3]		0,044
	(95% KI)		(0,010; 0,197)
	p-Wert		<0,0001
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Cox-Proportional-Hazards-Modell Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6		
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht			
*Eigene Berechnung			
Quellen: (⁶ Makker, et al., 2013; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 8, 9; ⁷³ GSK, 2021, Tabelle 1, 2)			

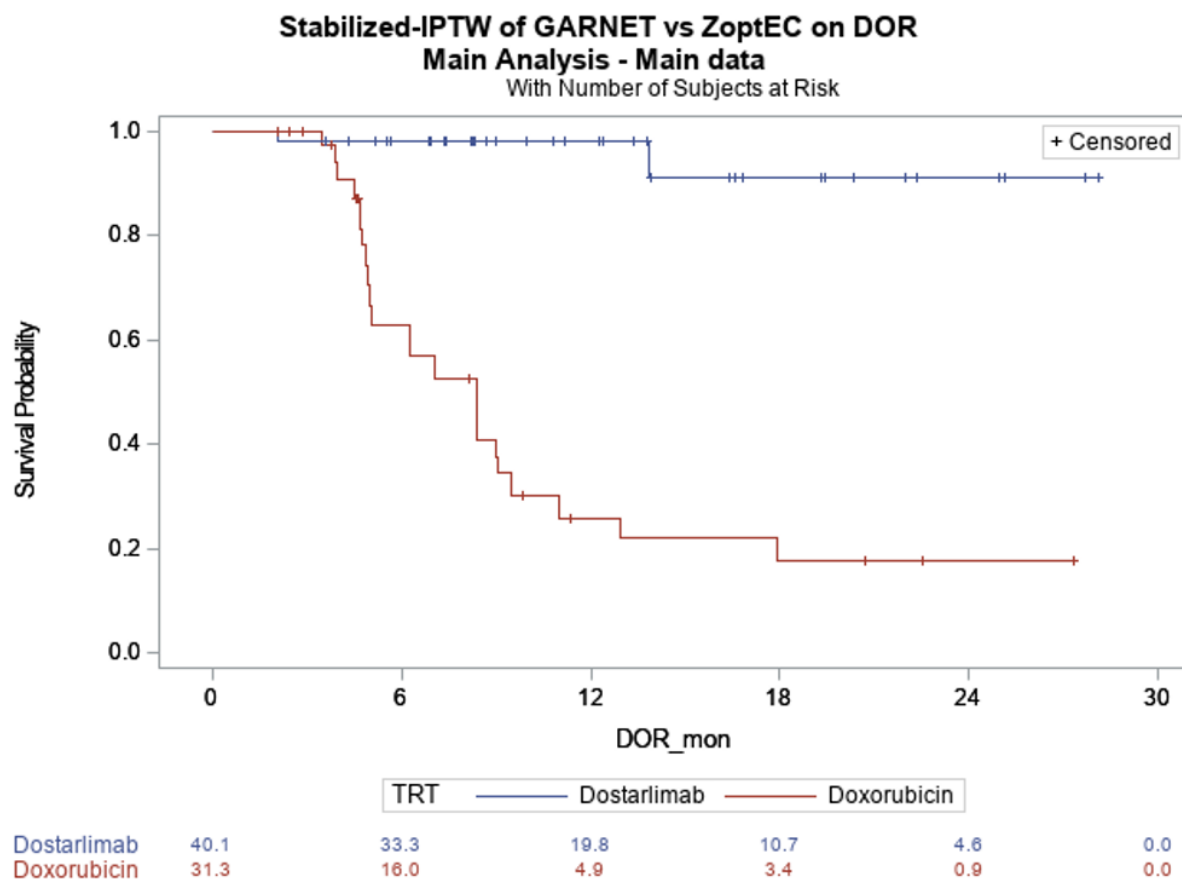


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (DOR) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit stabilisierten IPTW. Quelle: (⁷³GSK, 2021, Abbildung 2)

Für die Dauer des Ansprechens (DOR) zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Doxorubicin (ZoptEC).

Eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierungen ist zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.8.3 Endpunkt: Objektive Responderate nach irRECIST (irORR) – McMeekin

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Objektive Responderate nach irRECIST (irORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - McMeekin

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)	
McMeekin	Population	Paclitaxel oder Doxorubicin
	N	223
Nach irRECIST		
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	35 (15,7)
	(95% KI) [1]	(11,2; 21,1)
BOR		
	CR, n (%)	0
	PR, n (%)	35 (15,7)
	SD, n (%)	73 (32,7)
	PD, n (%)	63 (28,3)
	Nicht bestimmbar	52 (23,3)
Statische Methodik: [1] Zweiseitiges KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode		
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response		
Quellen: (McMeekin, et al., 2015, Tabelle 2)		

4.3.2.3.8.3.1 Endpunkt: Objektive Responderate nach irRECIST (irORR) – Vergleich: GARNET vs. McMeekin

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) nach irRECIST (irORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrates (irORR)	
	GARNET Dostarlimab	McMeekin Paclitaxel oder Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Relevanter Studienarm der ITT- Population
N [1]	106	223
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	50 (47,17)	35 (15,7)
(95% KI)	(37,4; 57,11)	(11,2; 21,1)
BOR		
CR (%)	8 (7,55)	0
PR (%)	42 (39,62)	35 (15,7)
SD (%)	19 (17,92)	73 (32,7)
PD (%)	33 (31,13)	63 (28,3)
Nicht bestimmbar (%)	1 (0,94)	52 (23,3)
Nicht durchgeführt (%)	3 (2,83)	NB
Gewichtung		
Effective Sample Size	63,4	223
Statistischer Test:		
Absolute Risikoreduktion [2]	0,4069	
95% Konfidenzintervall	(0,2545; 0,5482)	
Relatives Risiko [2]	0,2784	
95% Konfidenzintervall	(0,2226; 0,3815)	
Odds Ratio [3]	0,144	
95% Konfidenzintervall	(0,0779; 0,2664)	
p-Wert	<0,001	
reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)		
Gewichtung		
Effective Sample Size	79,7	223
Statistischer Test		
Absolute Risikoreduktion [4]	0,37772	
95% Konfidenzintervall	(0,2357; 0,5135)	

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (irORR)	
	GARNET Dostarlimab	McMeekin Paclitaxel oder Doxorubicin
	Relatives Risiko [4]	0,2938
	95% Konfidenzintervall	(0,2341; 0,3998)
	Odds Ratio [5]	0,1623
	95% Konfidenzintervall	(0,0915; 0,288)
	p-Wert	<0,001
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression [4] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (reduziertes Set prognostischer Variablen) (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [5] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Logistische Regression Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
	SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response; NB=Nicht berichtet Quelle: (² McMeekin, et al., 2015, Tabelle 2; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 2, 3)	

Für den Endpunkt irORR zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber „Paclitaxel oder Doxorubicin“ (McMeekin)

4.3.2.3.8.3.4 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – Makker

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Makker

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)	
Makker	Doxorubicin	
	Population	Safety-Population*
	N	17
Nach RECIST		
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	0
	(95% KI)	NB
BOR		

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)	
Makker	Doxorubicin	
	CR, n (%)	0
	PR, n (%)	0
	SD, n (%)	0
	PD, n (%)	1
	Nicht bestimmbar, n (%)	16
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden. Quellen: (⁶ Makker, et al., 2013)		

4.3.2.3.8.3.4.1 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR)– Vergleich: GARNET vs. Makker

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Makker

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrates (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Makker Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Safety-Population*
N [1]	91	17
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	42 (46,15)	0
(95% KI)	(35,64; 56,92)	NB
BOR		
CR (%)	8 (8,79)	0
PR (%)	34 (37,36)	0
SD (%)	17 (18,68)	0
PD (%)	28 (30,77)	1
Nicht bestimmbar (%)	1 (1,1)	16
Nicht durchgeführt (%)	3 (3,3)	NZ
Statistischer Test:		
Gewichtung		
Effective Sample Size	35,7	17

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Makker Doxorubicin
	Absolute Risikoreduktion [2]	0,234
	95% Konfidenzintervall	(0,1301;0,3801)
	Relatives Risiko [2]	0,041
	95% Konfidenzintervall	(0,0256;0,0714)
	Odds Ratio [3]	0,0313
	95% Konfidenzintervall	(0,0158;0,062)
	p-Wert	<0,001
Statistischer Test – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)		
Gewichtung		
Effective Sample Size	55,9	17
	Absolute Risikoreduktion [4]	0,235
	95% Konfidenzintervall	(0,1504;0,3453)
	Relatives Risiko [4]	0,0408
	95% Konfidenzintervall	(0,0281;0,0624)
	Odds Ratio [5]	0,0311
	95% Konfidenzintervall	(0,0183;0,0529)
	p-Wert	<0,001
Statistische Methodik	[1] Vor MAIC-Gewichtung	
	[2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014). Da laut Makker (⁶ Makker, et al., 2013) keine Patientin eine ORR erreicht hat, wird für die Konvertierung die Wahrscheinlichkeit eine ORR zu erreichen mit 1% angenommen	
	[3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression nach Firth (⁴¹ Firth, 1993)	
	[4] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (reduziertes Set prognostischer Variablen) (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014). Da laut Makker (⁶ Makker, et al., 2013) keine Patientin eine ORR erreicht hat, wird für die Konvertierung die Wahrscheinlichkeit eine ORR zu erreichen mit 1% angenommen	
	[5] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Logistische Regression nach Firth (⁴¹ Firth, 1993)	
	Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
NZ=Nicht zutreffend; NB=Nicht berichtet		
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response		
* Alle Patienten in der Publikation von Makker et al. 2013, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und anschließend mit Doxorubicin behandelt wurden.		
Quelle: (⁶ Makker, et al., 2013; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 10,11)		

Für den Endpunkt ORR zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab (GARNET) gegenüber Doxorubicin (Makker)

4.3.2.3.8.3.5 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – Rubinstein

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Rubinstein

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)	
Rubinstein	Carboplatin+Paclitaxel	
	Population	Safety-Population**
	N	20
Nach RECIST		
	Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	10 (50)*
	(95% KI)	NB
BOR		
	CR, n (%)	0
	PR, n (%)	10 (50)
	SD, n (%)	3 (15)
	PD, n (%)	2 (10)
	Nicht geeignet, n (%)	5 (25)
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response; NB=Nicht berichtet		
*Eigene Berechnung		
** Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden.		
Quellen: (Rubinstein, et al., 2019, Tabelle 2)		

4.3.2.3.8.3.5.1 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – Vergleich: GARNET vs. Rubinstein

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Rubinstein

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrte (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Rubinstein Carboplatin+Paclitaxel
	Population	Safety-Population**
	Reduzierte „gematchte“ Population	
	N [1]	20
Nach RECIST		

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Rubinstein Carboplatin+Paclitaxel
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	47 (36,72)	10 (50)*
	(95% KI)	(28,38; 45,69)
BOR		
CR n (%)	11 (8,59)	0
PR n (%)	36 (28,12)	10 (50)
SD n (%)	17 (13,28)	3 (15)
PD n (%)	41 (32,03)	2 (10)
Nicht bestimmbar n (%)	3 (2,34)	NB
Nicht erkrankt n (%)	2 (1,56)	NB
Nicht geeignet n (%)	NB	5 (25)
Nicht durchgeführt n (%)	18 (14,06)	NZ
Statistischer Test		
Gewichtung		
Effective Sample Size	46,4	20
Absolute Risikoreduktion [2]	-0,1417	
95% Konfidenzintervall	(-0,3434; 0,1267)	
Relatives Risiko [2]	1,3957	
95% Konfidenzintervall	(0,7979; 3,1935)	
Odds Ratio [3]	1,7913	
95% Konfidenzintervall	(0,5956; 5,3871)	
p-Wert	0,299	
Statistischer Test – reduziertes Set prognostischer Variablen (Gewichtung)		
Gewichtung		
Effective Sample Size	58,6	20
Absolute Risikoreduktion [4]	-0,111	
95% Konfidenzintervall	(-0,3204; 0,1493)	
Relatives Risiko [4]	1,2854	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,7842)	
Odds Ratio [5]	1,5708	
95% Konfidenzintervall	(0,5401; 4,5684)	
p-Wert	0,407	
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014)	

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Rubinstein Carboplatin+Paclitaxel
	[3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression [4] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (reduziertes Set prognostischer Variablen) (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [5] Nach MAIC-Gewichtung (reduziertes Set prognostischer Variablen): Logistische Regression Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	
	SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response NB=Nicht berichtet; NZ=Nicht zutreffend *Eigene Berechnung ** Alle Patienten in der Publikation von Rubinstein et al. 2019, die nach adjuvanter Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quelle: (⁵ Rubinstein, et al., 2019, Tabelle 2; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 19, 20)	

Für den Endpunkt ORR zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab (GARNET) gegenüber Carboplatin+Paclitaxel (Rubinstein).

4.3.2.3.8.3.6 Endpunkt: Objektive Responderate (ORR) – Mazgani

Die 31 Patienten, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden, wurden in der Publikation von Mazgani et al. 2008 nach Subgruppe Endometrioid und Serös dargestellt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mazgani

Studie	Ergebnisse für Objektive Responderate (ORR)	
	Mazgani	Carboplatin+Paclitaxel
	Nach RECIST	
	Subgruppe: Endometrioid	
	Population	Subgruppe: Endometrioid**
	N	19
	BOR	
	CR oder PR, n (%)	8 (42)
	SD, n (%)	2 (11*)
	PD, n (%)	6 (32)

Studie	Ergebnisse für Objektive Responserate (ORR)	
	Nicht bestimmbar, aber nicht progressiv, n (%)	3 (16*)
Subgruppe: Serös		
	Population	Subgruppe: Serös**
	N	12
BOR		
	CR oder PR, n (%)	6 (50)
	SD, n (%)	2 (17*)
	PD, n (%)	3 (25)
	Nicht bestimmbar, aber nicht progressiv, n (%)	1 (8*)
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response; NB=Nicht berichtet * Eigene Berechnung ** Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. Quellen: (*Mazgani, et al., 2008)		

4.3.2.3.8.3.6.1 Endpunkt: Objektive Responserate (ORR) – Vergleich: GARNET vs. Mazgani

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Objektive Responserate (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. Mazgani

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrte (ORR)	
	GARNET Dostarlimab	Mazgani Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Subgruppe Endometrioid+ Subgruppe Serös*
N [1]	90	31
Nach RECIST		
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	31 (34,44)	14 (45,16)
(95% KI)	(24,74; 45,2)	NB
Gewichtung		
Effective Sample Size	29,1**	31
Statistischer Test		
Absolute Risikoreduktion [2]	-0,1579	

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3274; 0,0979)
	Relatives Risiko [2]	1,5375
	95% Konfidenzintervall	(0,8219; 3,636)
	Odds Ratio [3]	1,9801
	95% Konfidenzintervall	(0,6752; 5,8068)
	p-Wert	0,213
Subgruppe: Endometrioid		
	GARNET Dostarlimab	Mazgani Carboplatin+Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Subgruppe Endometrioid
N [1]	85	19
Patientinnen mit Ansprechen, (ORR) n (%)	30 (35,29)	8 (42,11)
(95% KI)	(25,23; 46,41)	NB
Statistischer Test – Subgruppe: Endometrioid		
	Absolute Risikoreduktion [4]	-0,0681
	95% Konfidenzintervall	(-0,2623; 0,1909)
	Relatives Risiko [4]	1,193
	95% Konfidenzintervall	(0,6881; 2,6524)
	Odds Ratio [5]	1,3333
	95% Konfidenzintervall	(0,4613; 3,8542)
	p-Wert	0,595
Statistische Methodik	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression [4] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 für Subgruppe Endometrioid (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [5] Logistische Regression (naiver Vergleich, ohne MAIC-Gewichtung) Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6	

Studie	Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR)
SD=stable disease; CR=complete response, PD=progressive disease, PR=partial response NB=Nicht berichtet * Alle Patienten in der Publikation von Mazgani et al. 2008, die nach Erstbehandlung mit Carboplatin+Paclitaxel progredient waren und erneut mit Carboplatin+Paclitaxel behandelt wurden. **Die 5 Serösen Patientinnen des GARNET-Sets erhalten weit mehr Gewicht als die 85 endometrioiden, was diese große Diskrepanz zwischen Effective Sample Size und Ausgangsbasis (reduzierte „gematchte“ Population n=90) erklärt. Trotz einer Effective Sample Size, die kleiner als 60% der Ausgangsbasis ist, konnte hier keine zusätzliche MAIC-Gewichtung mit reduzierten prognostischen Set durchgeführt werden, da die Variable Histologie keine prognostische Variable des reduzierten Sets darstellt. Quelle: (*Mazgani, et al., 2008, Tabelle 1; ³⁶ GSK, 2021, Abbildung 28, 29)	

Für den Endpunkt ORR zeigt sich sowohl für die Gesamtgruppe als auch die endometrioiden Subgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Dostarlimab (GARNET) und Carboplatin+Paclitaxel (Mazgani).

4.3.2.3.8.4 Endpunkt: EQ-5D-5L-VAS weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung von EQ-5D-5L-VAS

Studie	Operationalisierung
4010-01-001 (GARNET)	Der EQ-5D-5L (European Quality of Life - 5 Dimensions 5 Levels questionnaire) ist ein validierter nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und ist eine Aktualisierung des EQ-5D-3L Fragebogens – eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Messung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL; Health-related quality of Life) in onkologischen und nicht-onkologischen Indikationen. Er besteht aus 2 Teilen – dem EQ-5D-5L mit deskriptiven Anteilen und dem EQ Visual Analog Scale (EQ VAS), wobei letzteres für die Auswertung herangezogen wurde. Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100) Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. EQ-5D-5L wurde während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten gesammelt. Nach Abbruch der Studie wurde EQ-5D-5L zu den EOT-Visiten (End-of-treatment Visiten), zum Safety Follow-up und alle 90 Tage (± 14 Tage) während dem Nachbehandlungs-Follow-up gesammelt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L (European Quality of Life – 5-Dimension 5-Levels questionnaire) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	nein	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

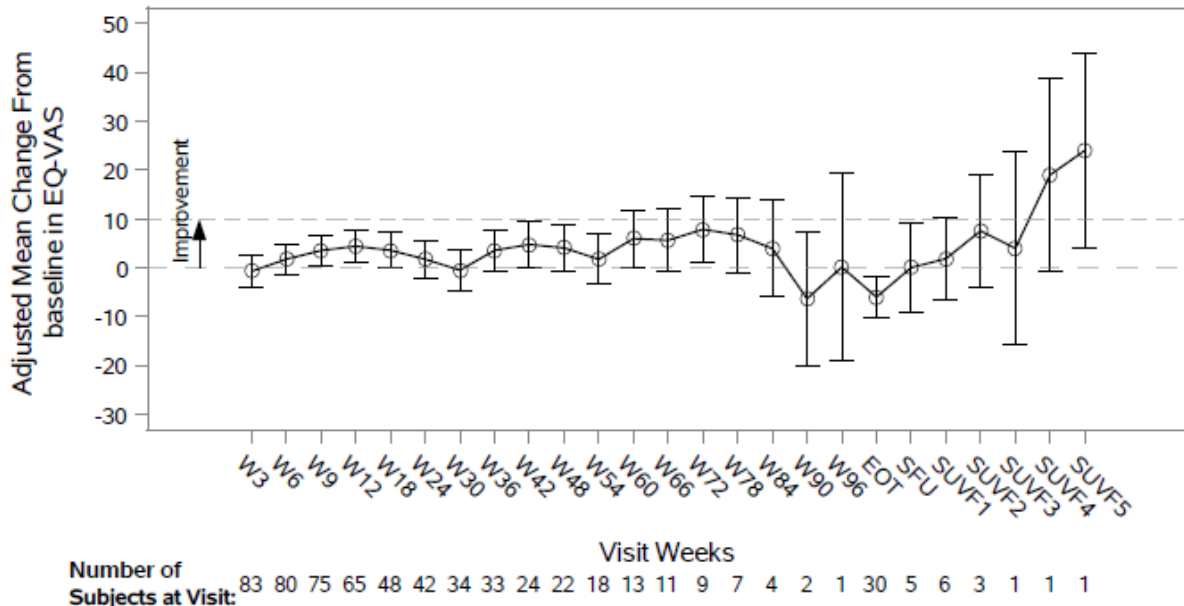
4.3.2.3.8.4.1 Endpunkt: EQ-5D-VAS – GARNET

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
	Baseline	
	n	97
	Mittelwert (StD)	70,1 (20,02)
	Median	70,0
	(25% Perzentil; 75% Perzentil)	(60,0; 85,0)
	(Min; Max)	(0; 100)

Studie	Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline
GARNET	Dostarlimab
End of Treatment	
n	30
Mittelwert (StD)	59,0 (25,71)
Median	62,5
(25% Perzentil; 75% Perzentil)	(45,0; 80,0)
(Min; Max)	(6; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	30
Mittelwert Veränderung (StD)	-5,0 (20,16)
Median Veränderung	-5,0
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(-15,0; 5,0)
(Min; Max)	(-44, 35)
StD=Standardabweichung Quelle: (⁶⁹ Tesaro, 2020, Tabelle 11)	

Die Analysen zu weiteren Zeitpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.



VAS = visual analog scale; SUVF = Survival Follow-up.

Note: Adjusted mean and 95% CI are from mixed model repeated measures(MMRM) with week visit, and ECOG as factors and baseline score as continuous covariate as well as an unstructured covariance structure.

Abbildung 4-42: Verlauf EQ-5D-VAS Veränderung zu Baseline, Quelle: (⁶⁹Tesaro, 2020, Abbildung 12)

Tabelle 4-111: Ergebnisse für EQ-5D-VAS – Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen für End of Treatment und MCID=15 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für EQ-5D-VAS -Responder (End of Treatment) – Veränderung zu Baseline	
GARNET	Dostarlimab	
	Population	Safety-Population
	N	129
Grenzwert=15		
	n*	34
	Responder [1], n (%)	3 (8,8)
	Non-Responder [2], n (%)	31 (91,2)
* beinhaltet alle Patientinnen, die bei der Visite waren, sowie Patientinnen, die auf Grund der Erkrankung nicht zur Visite erscheinen konnten (=Non-Responder) [1] Patientinnen wurden bei Veränderung ≥ 15 als Responder gewertet [2] Patientinnen wurden als Non-Responder gewertet, wenn die Veränderung zu Baseline < 15 war oder sie zu krank waren, um den Fragebogen zu beantworten. Quellen: ⁽⁶⁹⁾Tesaro, 2020, Tabelle 14)		

Die Analysen zu weiteren Zeitpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.8.5 Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
4010-01-001 (GARNET)	Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Module C30) ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Insgesamt besteht dieser Fragebogen aus einer Skala zum globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität und 5 Funktionsskalen sowie 9 Symptomskalen. Die verschiedenen Skalen umfassen jeweils unterschiedlich viele Items. Jede Skala enthält eine andere Zusammensetzung aus Einzelfragen – keine Frage tritt in mehr als einer Skala auf. Die Funktionsskalen umfassen die körperliche, die Rollen-, die kognitive, die emotionale und die soziale Funktion. Die 9 Symptomskalen umfassen Erschöpfung, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Die Patientinnen bewerteten, wie wahr jede Aussage im Fragebogen für sie auf einer Vier-Punkte-Skala ist (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = recht viel, 4 = sehr viel), während die globale Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala mit einer Sieben-Punkte-Likert-Skala (von "gering" bis "hervorragend") bewertet wurde. Skalen-Scores werden berechnet, indem die Items innerhalb der Skalen gemittelt und die Durchschnittsscores linear transformiert werden. Dadurch reichen alle Skalen und die oben genannten Einzelitems in der Bewertung von 0 bis 100. Ein hoher Score für eine funktionale Skala bzw. für eine globale Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala repräsentiert ein gesundes Funktionsniveau bzw. eine hohe Lebensqualität. Ein hoher Score für eine Symptomskala oder für die Einzelitems spricht wiederum für ein hohes Niveau an Symptomatologie oder Problemen. Wenn mindestens die Hälfte der Items aus einer bestimmten Skala beantwortet wurde, wurde davon ausgegangen, dass die fehlenden Items Werte aufweisen, die dem Durchschnitt der vorhandenen Items entsprechen. Der EORTC QLQ-C30 wird alle 3 Wochen (± 7 Tage) für die ersten 12 Wochen ab Zyklus 1/Tag 1 gesammelt, danach alle 6 Wochen (± 7 Tage), während die Patientin eine Studienbehandlung erhält. Nach Abbruch der Studie wurde EORTC QLQ-C30 zu den EOT-Visiten (End-of-treatment Visiten), zum Safety Follow-up und alle 90 Tage (± 14 Tage) während dem Nachbehandlungs-Follow-up gesammelt.
ZoptEC	Es gilt die gleiche Definition, wie in der GARNET Studie. In der Studie wurden Daten zum Ende des Zyklus 3, 6 und End of Treatment erhoben

Tabelle 4-113: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30- Zeit bis zur Verschlechterung Vergleiche

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. ZoptEC	EORTC-QLQ30- Zeit bis zur Verschlechterung (TTD, Time to deterioration) ist definiert als die Zeit vom ersten Zyklus bis zum frühesten Zeitpunkt mit einer ≥ 10-Punkte-Abnahme ("Verschlechterung") im Vergleich zu Baseline. Die Patientinnen werden nur dann zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie die QOL-Items ausgefüllt haben, wenn sie sich vorher nicht "verschlechtert" haben

Studie	Operationalisierung																																							
	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET) und des Doxorubicin-Armes (ZoptEC), auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen konnten Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine Platin-basierte Vortherapie hatten. Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die entweder keine Studienmedikation erhielten, deren Follow-Up >36 Wochen oder deren ECOG Score >2 war oder fehlte (missing). Um die GARNET mit der ZoptEC bezüglich der unterschiedlichen Messzeitpunkte möglichst vergleichbar zu machen, wurde ein “Assessment Schedule Matching” (ASM) durchgeführt (⁶⁸Kapetanakis, et al., 2019). Der Algorithmus wurde angepasst, da eine Verschlechterung nur bei der nächsten regulären Visite erfasst wurde. Daher wurden die betroffenen Visiten wie folgt zwischen den beiden Studien synchronisiert (siehe Abbildung) <table><tr><td>DOSTARLIMAB</td><td>C2 3w</td><td>C3 6w</td><td>C4 9w</td><td>C5 12w</td><td>C6 15w</td><td>C7 18w</td><td>C8 21w</td><td>C9 24w</td><td>C10 27w</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="13"> </td></tr><tr><td>DOXORUBICIN</td><td></td><td>Cycle 3 9w</td><td></td><td></td><td>Cycle 6 18w</td><td></td><td></td><td>End of Therapy ~27W</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Für diese Auswertung wurde ein modifiziertes ASM verwendet, bei dem die GARNET-Patientenereignisse nach 28 Wochen zensiert wurden. Zur Überprüfung der Robustheit dieser Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung durchgeführt. Bei Erfüllung der Proportionalitätsannahme erfolgte die Effektschätzung über ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mittels stabilisierter IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Wenn die Proportionalitätsannahme für eine Effektschätzung mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht bestätigt werden konnte, wurde die Analyse stattdessen mit einem gewichteten „Accelerated Failure Time“-Modell (Weibull-Verteilung) mittels stabilisierter IPTW berechnet. Weitere Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6. Für die Funktionsskala körperliche Funktion, sowie für die Symptomskala Erschöpfung wurden zusätzliche Analysen mit einer ≥15-Punkte-Abnahme ("Verschlechterung") im Vergleich zur Baseline durchgeführt.	DOSTARLIMAB	C2 3w	C3 6w	C4 9w	C5 12w	C6 15w	C7 18w	C8 21w	C9 24w	C10 27w																	DOXORUBICIN		Cycle 3 9w			Cycle 6 18w			End of Therapy ~27W				
DOSTARLIMAB	C2 3w	C3 6w	C4 9w	C5 12w	C6 15w	C7 18w	C8 21w	C9 24w	C10 27w																															
DOXORUBICIN		Cycle 3 9w			Cycle 6 18w			End of Therapy ~27W																																

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	nein	ja	ja
ZoptEC	nein	ja	ja	ja

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studie	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GARNET vs. ZoptEC	Hoch

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.8.5.1 Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – GARNET

Da der Vergleich der GARNET zur ZoptEC-Studie durch den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung erfolgt, liegt auch hier der Fokus auf diesen Tabellen.

Zusätzliche Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 Ansprechen bei MCID10 sowie Schwellenwert 15 werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus)	
GARNET Dostarlimab	
Population	QOL – Population*
N	86
Ereignisrate, n (%)	36
zensiert, n (%)	50
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	8,443 (2,497; NBB)
NBB = Nicht berechenbar	
*Patientinnen der Safety-Population, bei denen der Endpunkt EORTC-QLQ-C30 erhoben wurde	
Quelle: (74GSK, 2021, Tabelle 5)	

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
GARNET Dostarlimab	
Population	QOL – Population*
N	86
Funktionsskala: kognitive Funktion	
Ereignisrate, n (%)	38
zensiert, n (%)	48
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	NBB (2,366; NBB)
Funktionsskala: emotionale Funktion	
Ereignisrate, n (%)	36
zensiert, n (%)	50
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	8,444 (4,172; NBB)
Funktionsskala: körperliche Funktion	
Ereignisrate, n (%)	43
zensiert, n (%)	43
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	4,435 (2,333; NB)
Funktionsskala: Rollenfunktion	
Ereignisrate, n (%)	49
zensiert, n (%)	37
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	2,168 (2,103; 4,862)
Funktionsskala: soziale Funktion	
Ereignisrate, n (%)	34
zensiert, n (%)	52
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	NBB (4,895; NBB)

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
GARNET Dostarlimab	
Symptomskala: Erschöpfung	
Ereignisrate, n (%)	55
zensiert, n (%)	31
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	2,103 (2,103; 2,990)
Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen	
Ereignisrate, n (%)	36
zensiert, n (%)	50
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	8,444 (4,140; NBB)
Symptomskala: Schmerzen	
Ereignisrate, n (%)	41
zensiert, n (%)	45
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	4,107 (2,135; NBB)
Symptomskala: Dyspnoe	
n	85
Ereignisrate, n (%)	30
zensiert, n (%)	55
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	14,982 (4,074; NBB)
Symptomskala: Schlaflosigkeit	
Ereignisrate, n (%)	35
zensiert, n (%)	51
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	NBB (2,366; NBB)
Symptomskala: Appetitverlust	
Ereignisrate, n (%)	32
zensiert, n (%)	54
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	NBB (6,308; NBB)

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
GARNET Dostarlimab	
Symptomskala: Verstopfung	
Ereignisrate, n (%)	42
zensiert, n (%)	44
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	4,172 (2,333; NB)
Symptomskala: Diarrhö	
n	85
Ereignisrate, n (%)	29
zensiert, n (%)	56
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	NBB (8,312; NBB)
Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten	
Ereignisrate, n (%)	23
zensiert, n (%)	63
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median(95% KI)	NBB (14,259; NBB)
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht, NB=Nicht berichtet *Patientinnen der Safety-Population, bei denen der Endpunkt EORTC-QLQ-C30 erhoben wurde Quelle: (GSK, 2021, Tabelle 12, 19, 26, 33, 38, 40, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103)	

4.3.2.3.8.5.2 Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – ZoptEC

Da der Vergleich zur GARNET durch den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung erfolgt liegt auch hier der Fokus auf diesen Tabellen.

Zusätzliche Auswertungen zum in der Studie erhobenen Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Veränderung zu Baseline des relevanten Studienarms der ZoptEC-Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus)	
ZoptEC Doxorubicin	
Population	QOL – Population*
N [1]	197
Ereignisrate, n (%)	102
zensiert, n (%)	95
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	4,567 (4,140; 5,651)
* Patientinnen, bei denen der Endpunkt erhoben wurde Quelle: (74GSK, 2021, Tabelle 5)	

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
ZoptEC Doxorubicin	
Population	QOL – Population*
N [1]	197
Funktionsskala: kognitive Funktion	
Ereignisrate, n (%)	95
zensiert, n (%)	102
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	5,060 (4,370; 7,228)
Funktionsskala: emotionale Funktion	
Ereignisrate, n (%)	70
zensiert, n (%)	127
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	8,181 (6,439; NBB)

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
ZoptEC Doxorubicin	
Funktionsskala: körperliche Funktion	
Ereignisrate, n (%)	118
zensiert, n (%)	79
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	4,304 (2,760; 5,060)
Funktionsskala: Rollenfunktion	
Ereignisrate, n (%)	119
zensiert, n (%)	78
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	3,515 (2,694; 4,501)
Funktionsskala: soziale Funktion	
Ereignisrate, n (%)	109
zensiert, n (%)	88
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	4,172 (3,055; 6,209)
Symptomskala: Erschöpfung	
Ereignisrate, n (%)	145
zensiert, n (%)	52
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	2,596 (2,464; 2,793)
Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen	
Ereignisrate, n (%)	107
zensiert, n (%)	90
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	4,370 (3,023; 5,421)
Symptomskala: Schmerzen	
Ereignisrate, n (%)	99
zensiert, n (%)	98
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	5,421 (4,567; 6,670)

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
ZoptEC Doxorubicin	
Symptomskala: Dyspnoe	
n [2]	196
Ereignisrate, n (%)	80
zensiert, n (%)	116
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	5,815 (4,830; 7,556)
Symptomskala: Schlaflosigkeit	
Ereignisrate, n (%)	87
zensiert, n (%)	110
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median	
Median (95% KI)	6,899 (5,060; 7,326)
Symptomskala: Appetitverlust	
n [2]	196
Ereignisrate, n (%)	114
zensiert, n (%)	82
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	4,172 (3,023; 4,567)
Symptomskala: Verstopfung	
n [2]	196
Ereignisrate, n (%)	82
zensiert, n (%)	115
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	5,749 (4,534; 10,809)
Symptomskala: Diarrhö	
n [2]	193
Ereignisrate, n (%)	53
zensiert, n (%)	140
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	11,532 (6,899; NBB)

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
ZoptEC Doxorubicin	
Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten	
n [2]	196
Ereignisrate, n (%)	52
zensiert, n (%)	142
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten – Median	
Median (95% KI)	NBB (7,261; NBB)
1: 2: NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht, NB=Nicht berichtet * Patientinnen, bei denen der Endpunkt erhoben wurde Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Tabelle 12, 19, 26, 33, 38, 40, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103)	

4.3.2.3.8.5.2.1 Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) – Vergleich: GARNET vs. ZoptEC

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus		
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	27	100
zensiert, n (%)	35	88
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (2,497; NBB)	4,534 (4,074; 5,421)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,577	
(95% KI)	(0,415; 0,802)	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus	
p-Wert	0,0011
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Accelerated Failure Time (AFT) Modell mit Weibull-Verteilung Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Tabelle 1, 2)	

Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet:

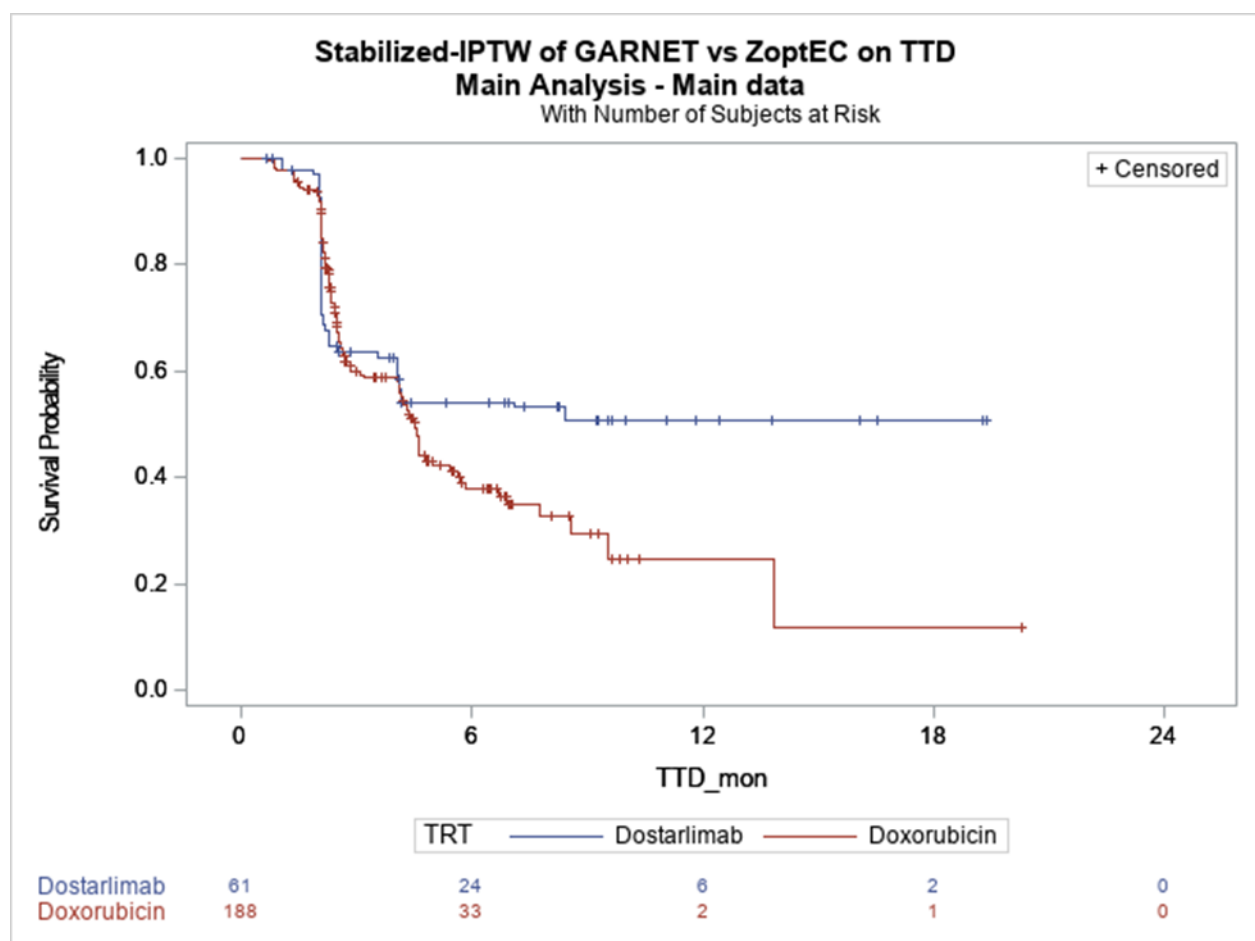


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – globaler Gesundheitsstatus) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 2)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung - EORTC QLQ-30: Funktionsskalen und Symptomskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
GARNET Dostarlimab		ZoptEC Doxorubicin
Funktionsskala: kognitive Funktion		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	27	88
zensiert, n (%)	35	100
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (2,366; NBB)	5,060 (4,370; 7,228)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,631	
(95% KI)	(0,452; 0,882)	
p-Wert	0,0070	
Funktionsskala: emotionale Funktion		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	26	68
zensiert, n (%)	36	120
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (4,172; NB)	8,575 (6,407; NBB)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,822	
(95% KI)	(0,554; 1,220)	
p-Wert	0,3312	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Funktionsskala: körperliche Funktion		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	32	114
zensiert, n (%)	30	74
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	4,435 (2,136; NB)	4,271 (2,694; 4,600)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,695	
(95% KI)	(0,511; 0,945)	
p-Wert	0,0201	
Funktionsskala: Rollenfunktion		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	38	114
zensiert, n (%)	24	74
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	2,168 (2,103; 5,520)	3,515 (2,694; 4,501)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,831	
(95% KI)	(0,631; 1,095)	
p-Wert	0,1887	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
GARNET Dostarlimab		ZoptEC Doxorubicin
Funktionsskala: soziale Funktion		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	24	103
zensiert, n (%)	38	85
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (4,895; NB)	4,172 (3,121; 5,421)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,426	
(95% KI)	(0,304; 0,596)	
p-Wert	<0,0001	
Symptomskala: Erschöpfung		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	40	137
zensiert, n (%)	22	51
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	2,103 (2,103; 4,140)	2,628 (2,464; 2,793)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,719	
(95% KI)	(0,564; 0,916)	
p-Wert	0,0077	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	29	102
zensiert, n (%)	33	86
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	8,444 (4,140; NBB)	4,172 (3,023; 4,830)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,651	
(95% KI)	(0,464; 0,912)	
p-Wert	0,012	
Symptomskala: Schmerzen		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	34	93
zensiert, n (%)	28	95
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	4,107 (2,103; 9,495)	5,651 (4,600; 6,735)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,934	
(95% KI)	(0,701; 1,243)	
p-Wert	0,6376	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Symptomskala: Dyspnoe		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	61	187
Ereignisrate, n (%)	20	77
zensiert, n (%)	41	110
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	14,982 (5,487; NBB)	5,815 (4,731; 9,265)
Gewichtung		
n [2]	60	187
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,619	
(95% KI)	(0,439; 0,874)	
p-Wert	0,0065	
Symptomskala: Schlaflosigkeit		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	26	82
zensiert, n (%)	36	106
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (2,103; NBB)	6,899 (5,060; 7,359)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,772	
(95% KI)	(0,549; 1,085)	
p-Wert	0,1365	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
GARNET Dostarlimab		ZoptEC Doxorubicin
Symptomskala: Appetitverlust		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	21	107
zensiert, n (%)	41	81
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (NBB; NBB)	4,238 (3,023; 4,600)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,300	
(95% KI)	(0,206; 0,436)	
p-Wert	<0,0001	
Symptomskala: Verstopfung		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	188
Ereignisrate, n (%)	28	79
zensiert, n (%)	34	109
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	7,129 (2,366; NBB)	5,191 (4,501; 9,528)
Gewichtung		
n [2]	61	188
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,771	
(95% KI)	(0,539; 1,104)	
p-Wert	0,1559	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen		
GARNET Dostarlimab		ZoptEC Doxorubicin
Symptomskala: Diarrhö		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	185
Ereignisrate, n (%)	21	51
zensiert, n (%)	41	134
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (9,232; NB)	11,532 (6,899; NBB)
Gewichtung		
n [2]	61	185
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,689	
(95% KI)	(0,514; 1,496)	
p-Wert	0,6288	
Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten		
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	62	186
Ereignisrate, n (%)	19	49
zensiert, n (%)	43	137
Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten - Median		
Median (95% KI)	NBB (14,259; NBB)	NBB (7,261; NBB)
Gewichtung		
n [2]	61	186
Statistischer Test:		
Hazard Ratio [3]	0,653	
(95% KI)	(0,408; 1,046)	
p-Wert	0,0763	
Statistische Methodik:	[1] VorIPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet [3] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Accelerated Failure Time (AFT) Modell mit Weibull-Verteilung	

Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung – EORTC QLQ-30 – Funktionsskalen und Symptomskalen	
GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
NBB=Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht, NB=Nicht berichtet	
Quelle: (⁷⁴ GSK, 2021, Tabelle 8, 9, 15, 16, 22, 23, 31, 32, 36, 37, 43, 44, 50, 51, 57, 58, 64, 65, 71, 72, 78, 79, 85, 86, 92, 93, 99, 100).	

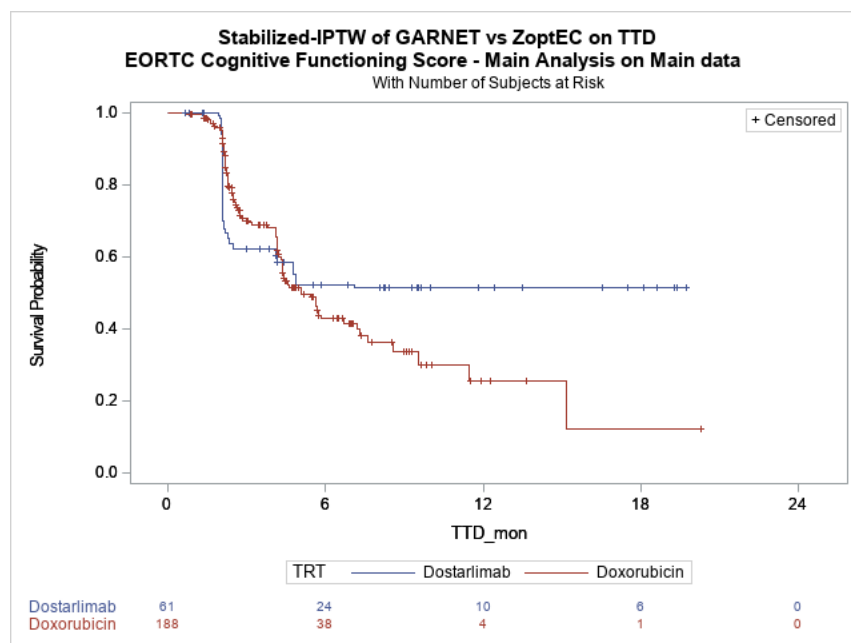


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – kognitive Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 4)

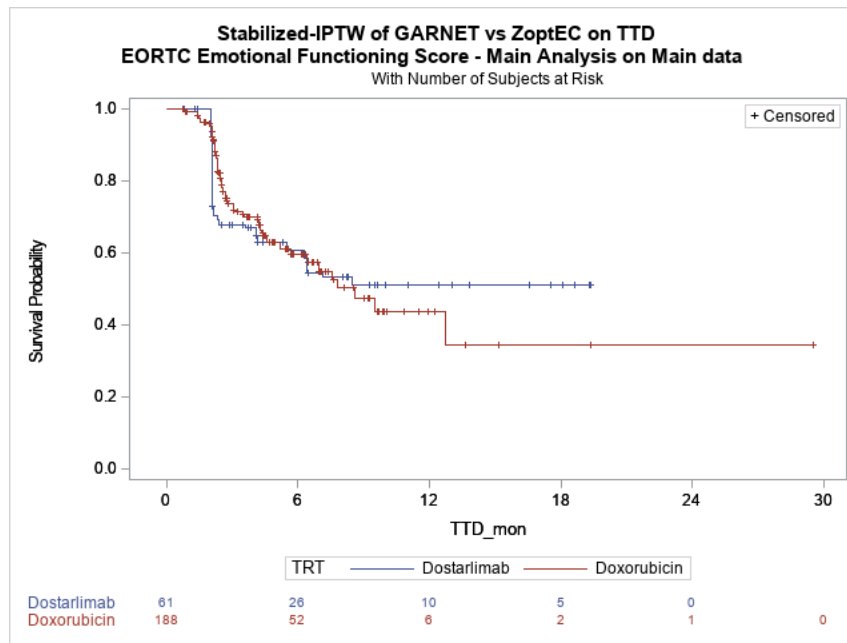


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – emotionale Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 6)

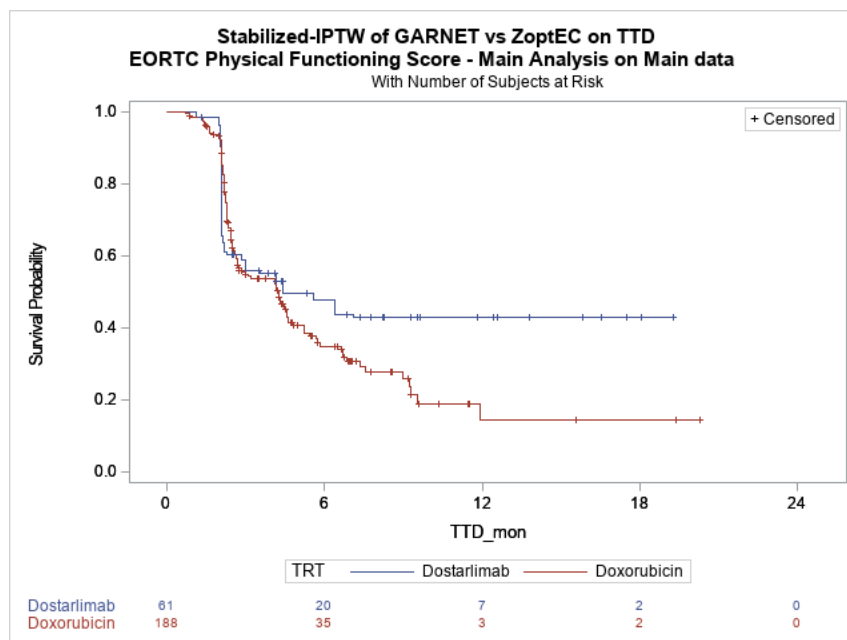


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – physikalische Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit

möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 8)

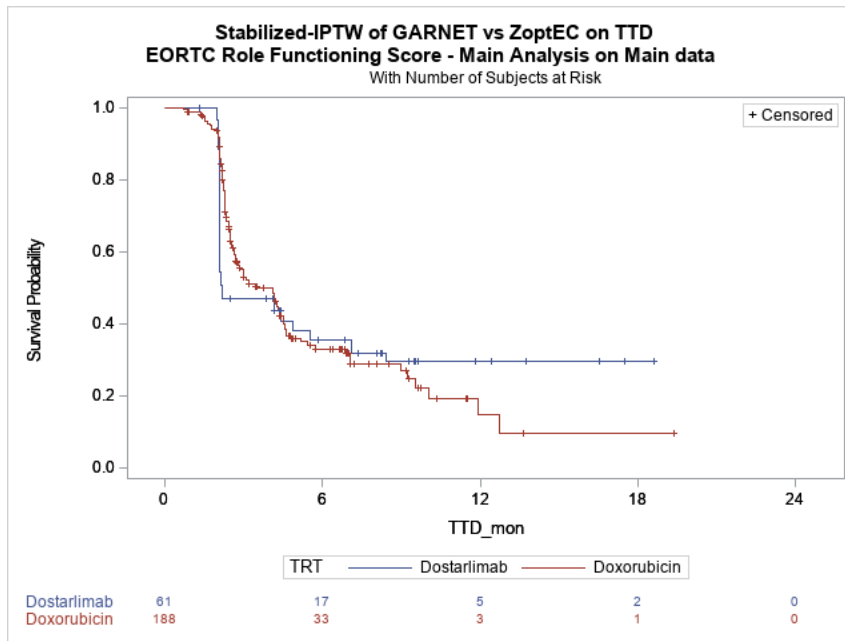


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Rollenfunktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 10)

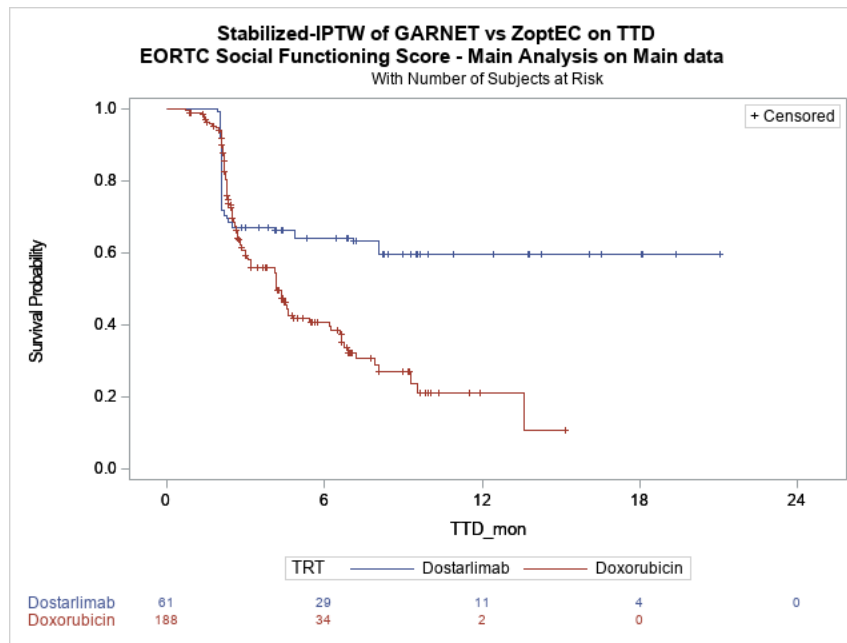


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – soziale Funktion) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (74GSK, 2021, Abbildung 12)

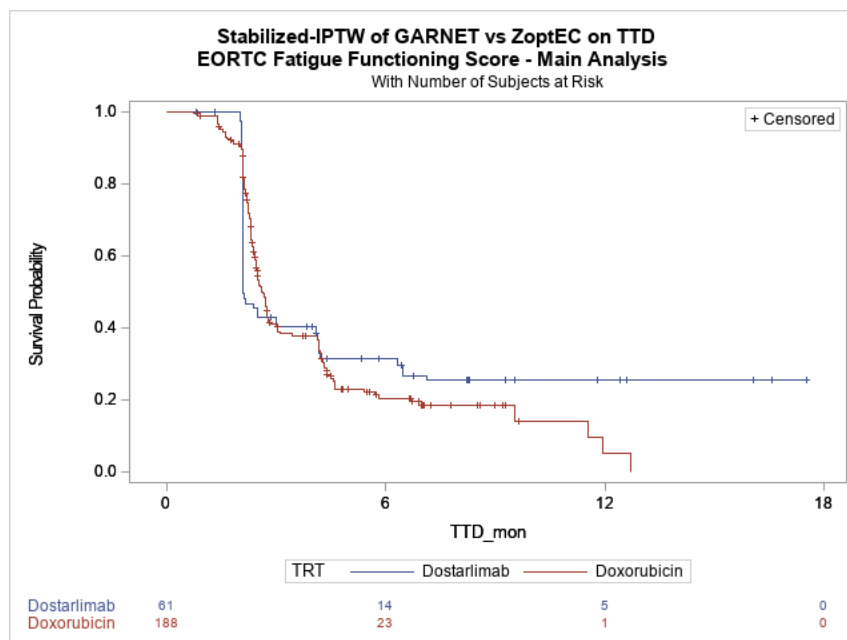


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Erschöpfung) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit

möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 14)

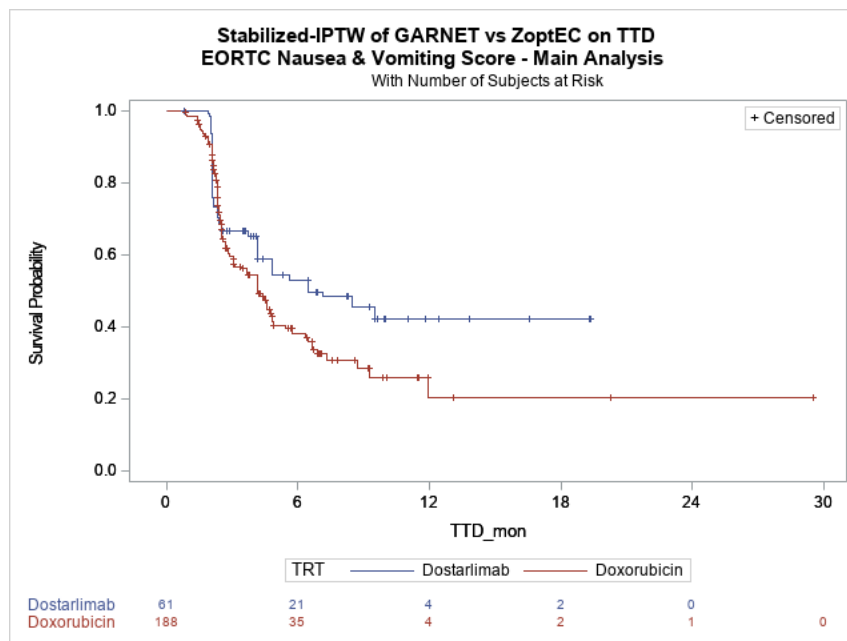


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 16)

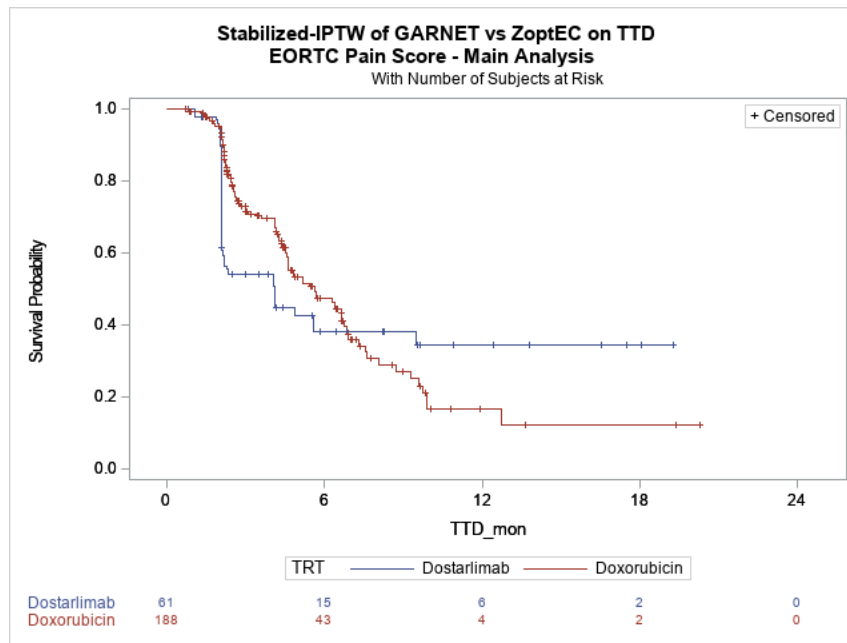


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Schmerzen) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 18)

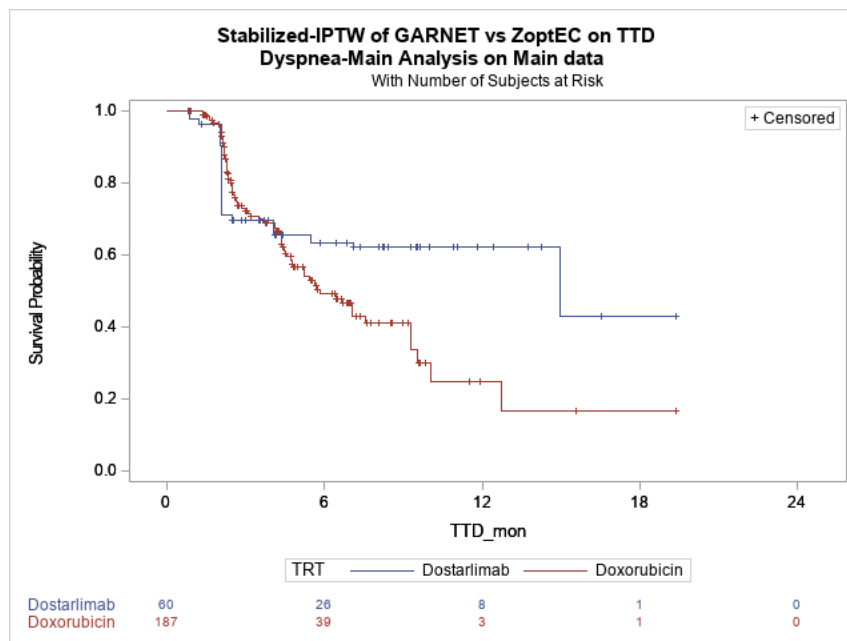


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Dyspnoe) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit

möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 20)

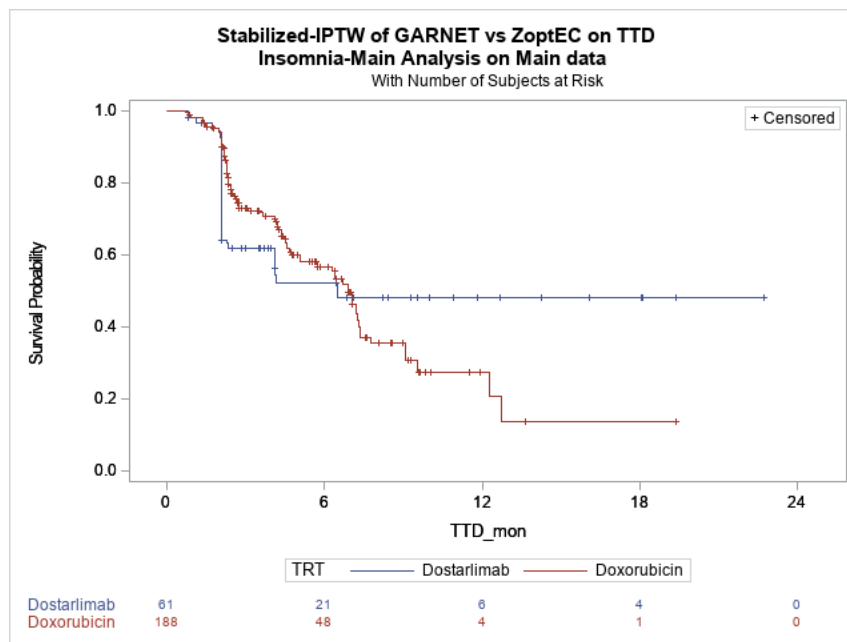


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Schlaflosigkeit) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 22)

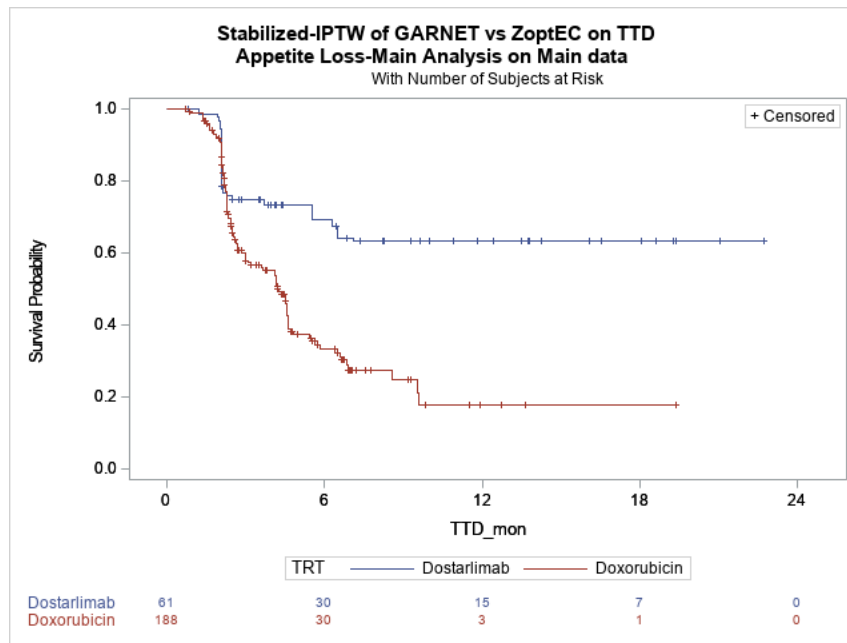


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Appetitverlust) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 24)

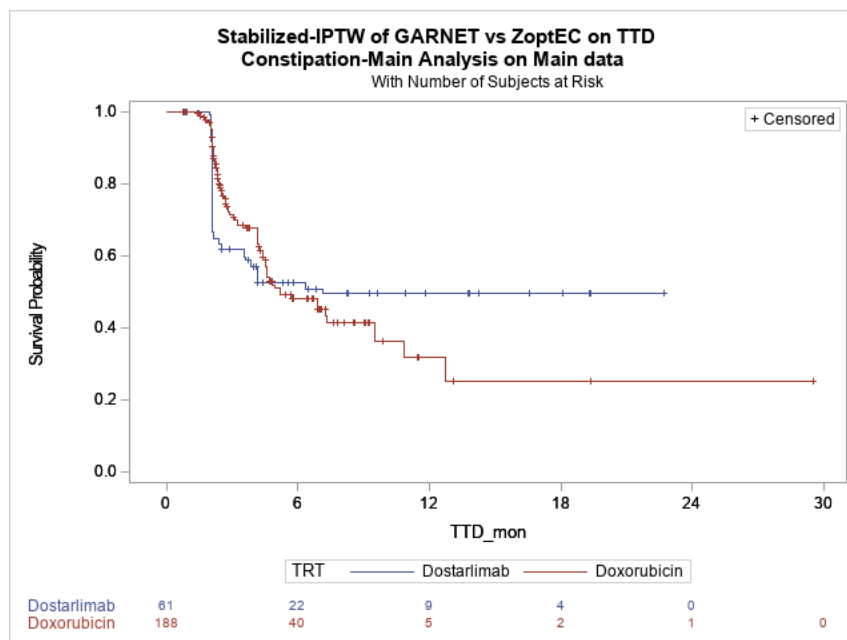


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Verstopfung) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit

möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 26)

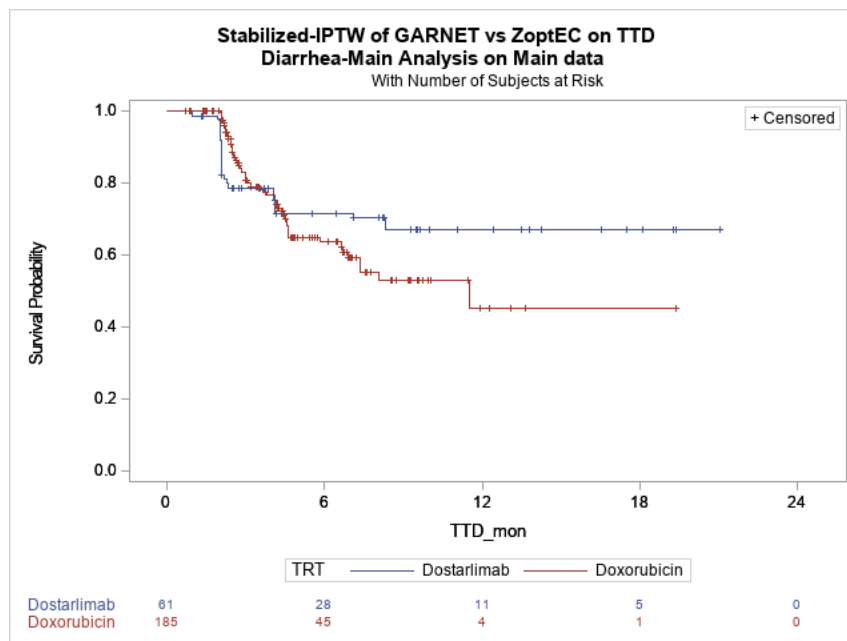


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Diarrhö) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisierten IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 28)

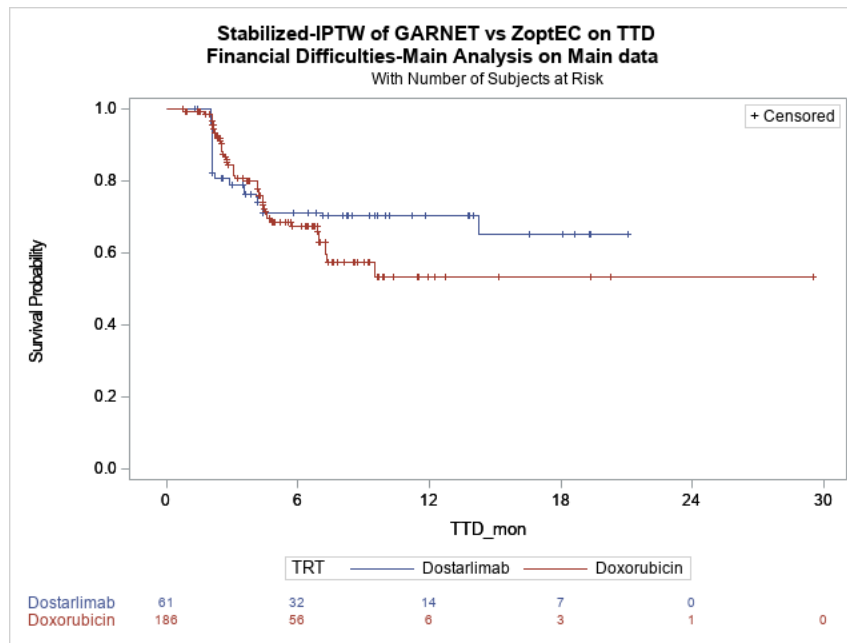


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-30 – Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten) nach Dostarlimab und Doxorubicin mit adjustiertem stabilisiertem IPTW. Da die Anzahl der Personen unter Risiko IPTW-gewichtet ist, und somit möglicherweise keine ganze Zahl darstellt, wurde diese auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet. Quelle: (⁷⁴GSK, 2021, Abbildung 30)

Eine Sensitivitätsanalyse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung ohne Zensurierungen ist zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

Für die Funktionsskalen körperliche Funktion, sowie für die Symptomskala Erschöpfung wurden zusätzliche Analysen mit einer ≥ 15 -Punkte-Abnahme ("Verschlechterung") im Vergleich zur Baseline durchgeführt. Diese sind in Anhang 4-G dargestellt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein signifikanter Vorteil für Dostarlimab bezüglich des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, den Funktionsskalen „Kognitive Funktion“, „körperliche Funktion“ und „Soziale Funktion“, und auch den Symptomskalen „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Atemnot (Dyspnoe)“ und „Appetitverlust“.

4.3.2.3.8.6 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
4010-01-001 (GARNET)	Schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. UEs können den Beginn neuer Symptome/Krankheiten/weiterer Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte) und die Verschärfung dieser genannten Ereignisse umfassen. Es werden Anzahl und Prozentsatz für schwerwiegende sowie nicht-schwerwiegende Ereignisse berichtet. Für jedes UE werden die Patientinnen nur einmal einbezogen, auch wenn sie mehrere Ereignisse innerhalb eines UEs erlebt haben. Der Toxizitätsgrad der UE wird nach CTCAE Version 4.03 bewertet. Übersicht: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • UEs CTCAE $\geq$ Grad 3 • Behandlungsbezogene UEs • Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 • SUEs (Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse) • Behandlungsbezogene SUEs • Studienabbruch wegen UE • Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE • Unterbrechung der Studienbehandlungsinfusion wegen UE • Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme wegen UE • Immunvermittelte UEs • Behandlungsbezogene und immunvermittelte UEs Alle UEs und SUEs werden beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienbehandlung, während des gesamten Behandlungszeitraums bis 90 Tage nach der EOT-Visite (oder bis zum Beginn der alternativen Krebstherapie, je nachdem, was früher auftritt) aufgezeichnet.

Studie	Operationalisierung
ZoptEC	Schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. UEs können den Beginn neuer Symptome/Krankheiten/weiterer Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte) und die Verschärfung dieser genannten Ereignisse umfassen. Übersicht: • Behandlungsbezogene UEs • Behandlungsbezogene UEs durch Studienmedikation • Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 • Tödliche behandlungsbezogene SUEs • Tödliche behandlungsbezogene SUEs durch Studienmedikation • Behandlungsbezogene SUEs • Behandlungsbezogene SUEs durch Studienmedikation • Behandlungsbezogene SUEs CTCAE Grad ≥ 3 • Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem SUEs • Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE Alle UEs und SUEs werden beginnend mit der Randomisierung bis zum Ende der Studie oder bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung aufgezeichnet.
McMeekin	Schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. UEs können den Beginn neuer Symptome/Krankheiten/weiterer Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte) und die Verschärfung dieser genannten Ereignisse umfassen. Übersicht: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • UEs CTCAE $\geq$ Grad 3 • Behandlungsbezogene UEs • Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 • SUEs (Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse) • Behandlungsbezogene SUEs • Studienabbruch wegen UE • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Alle UEs und SUEs werden beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienbehandlung bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (bis zum Tag 219) bzw. 9 Zyklen oder 189 + 30 Tage aufgezeichnet.
Julius	Bei dieser Studie wurden nur Daten zu den Unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dargestellt. Die Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (NCI-CTC v3.0) wurde dabei zur Bewertung der Inzidenz und des Schweregrads von UEs hinzugezogen. Übersicht: Die Darstellung innerhalb der Studie beschränkte sich auf UEs von besonderem Interesse.

Tabelle 4-123: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - Vergleiche

Studie	Operationalisierung
GARNET vs. ZoptEC	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population des Dostarlimab-Armes (GARNET) und des Doxorubicin-Armes (ZoptEC), auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen konnten Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine Platin-basierte Vortherapie hatten. Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: • keine Studienmedikation erhalten • Follow-Up > 36 Wochen • ECOG Score > 2 • fehlende Angaben zum ECOG Score Die Effektschätzung erfolgte als eine gewichtete logistische Regression mittels stabilisierter IPTW, welche auf den folgenden Kovariablen basiert: Alter, Ethnizität, ECOG Performance (Baseline), Histologie, FIGO Stadium, Vorherige Operation. Weitere Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
GARNET vs. McMeekin	Um die Umsetzung der ZVT zu gewährleisten wurde lediglich der „Doxorubicin oder Paclitaxel“-Arm der Studie von McMeekin (EXAMPLE2) herangezogen. Im nächsten Schritt wurde die Population der Dostarlimab-Armes (GARNET), auf die Patientinnen reduziert, die basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und basierend auf Baseline-Charakteristika der Vergleichsstudie entsprachen. Ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) der GARNET-Studie wurden 8 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die die folgenden Kriterien der Vergleichsstudie nicht erfüllen konnten: Hämoglobin ≥ 9 g/dL (2 Patientinnen) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ „upper limit of normal“ [ULN] (1 Patient) Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ ULN (2 Patientinnen) Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN (3 Patientinnen) Die statistischen Maßzahlen basieren auf einer gewichteten logistischen Regression. Dazu wurde auf die entsprechenden publizierten Häufigkeiten der binären Endpunkte zurückgegriffen. Weitere Details zur Gewichtung und Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
GARNET	nein	ja	ja	ja
ZoptEC	nein	ja	ja	ja
McMeekin	nein	ja	ja	ja
Julius	nein	ja	ja	ja

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität- Vergleiche mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studie	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GARNET vs. ZoptEC	Hoch
GARNET vs. McMeekin	Hoch

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.8.6.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse –GARNET

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse																												
GARNET	Dostarlimab																												
	<table> <tr> <th>Population</th><th>Safety-Population</th></tr> <tr> <td>N</td><td>129</td></tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse, n (%)</td><td>123 (95,3)</td></tr> <tr> <td>UEs CTCAE Grad ≥ 3, n (%)</td><td>62 (48,1)</td></tr> <tr> <td>Behandlungsbezogene UEs, n (%)</td><td>82 (63,6)</td></tr> <tr> <td>Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3, n (%)</td><td>17 (13,2)</td></tr> <tr> <td>SUEs, n (%)</td><td>44 (34,1)</td></tr> <tr> <td>Behandlungsbezogene SUEs, n (%)</td><td>12 (9,3)</td></tr> <tr> <td>Studienabbruch wegen UE, n (%)</td><td>15 (11,6)</td></tr> <tr> <td>Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE, n (%)</td><td>5 (3,9)</td></tr> <tr> <td>Unterbrechung der Studienbehandlungsinfusion wegen UE, n (%)</td><td>1 (0,8)</td></tr> <tr> <td>Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme wegen UE, n (%)</td><td>31 (24,0)</td></tr> <tr> <td>Immunvermittelte UEs</td><td>45 (34,9)</td></tr> <tr> <td>Behandlungsbezogene und immunvermittelte UEs</td><td>28 (21,7)</td></tr> </table>	Population	Safety-Population	N	129	Unerwünschte Ereignisse, n (%)	123 (95,3)	UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	62 (48,1)	Behandlungsbezogene UEs, n (%)	82 (63,6)	Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	17 (13,2)	SUEs, n (%)	44 (34,1)	Behandlungsbezogene SUEs, n (%)	12 (9,3)	Studienabbruch wegen UE, n (%)	15 (11,6)	Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE, n (%)	5 (3,9)	Unterbrechung der Studienbehandlungsinfusion wegen UE, n (%)	1 (0,8)	Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme wegen UE, n (%)	31 (24,0)	Immunvermittelte UEs	45 (34,9)	Behandlungsbezogene und immunvermittelte UEs	28 (21,7)
Population	Safety-Population																												
N	129																												
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	123 (95,3)																												
UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	62 (48,1)																												
Behandlungsbezogene UEs, n (%)	82 (63,6)																												
Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	17 (13,2)																												
SUEs, n (%)	44 (34,1)																												
Behandlungsbezogene SUEs, n (%)	12 (9,3)																												
Studienabbruch wegen UE, n (%)	15 (11,6)																												
Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE, n (%)	5 (3,9)																												
Unterbrechung der Studienbehandlungsinfusion wegen UE, n (%)	1 (0,8)																												
Unterbrechung der Studienmedikationseinnahme wegen UE, n (%)	31 (24,0)																												
Immunvermittelte UEs	45 (34,9)																												
Behandlungsbezogene und immunvermittelte UEs	28 (21,7)																												
Quellen: (⁶² Tesaro, 2020, Tabelle 14.3.1.1a)																													

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind für die in diesem Dossier verwendeten GARNET-Populationen ergänzend im Anhang 4-G dargestellt. . Darüber hinaus sind alle im Rahmen der GARNET-Studie durchgeführten weiteren Analysen nach SOC und PT, die

Patientinnen und Patienten in Kohorten außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes betreffen, im Studienbericht (Modul 5) dargestellt.

4.3.2.3.8.6.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – ZoptEC

Tabelle 4-127: Ergebnisse für behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ZoptEC

Studie	Ergebnisse für behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse	
ZoptEC	Doxorubicin	
	Population	Relevanter Arm der Safety-Population
	N	249
	Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse, n (%)	245 (98,4)
	Behandlungsbezogene UEs durch Studienmedikation, n (%)	240 (96,4)
	Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE, n (%)	38 (15,3)
	Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	195 (78,3)
	Schwerwiegende behandlungsbezogene UEs, n (%)	75 (30,1)
	Schwerwiegende behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	64 (25,7)
	Studienabbruch wegen schwerwiegendem behandlungsbezogenem UE, n (%)	14 (5,6)
	Schwerwiegende behandlungsbezogene UEs durch Studienmedikation, n (%)	42 (16,9)
	Tödliche schwerwiegende behandlungsbezogene UEs, n (%)	7 (2,8)
	Tödliche schwerwiegende behandlungsbezogene UEs durch Studienmedikation, n (%)	0
Quellen: (¹ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 12-2; ⁶⁷ Aeterna Zentaris, 2017, Tabelle 14.3.1.1)		

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.8.6.2.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Vergleich: GARNET vs. ZoptEC

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Studie	Ergebnisse für SUEs	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	92	233
Patientinnen mit SUE, n (%)	31 (33,7)	67 (28,8)
(95% KI)	(24,2; 44,3)	(23,0; 35,0)
Statistischer Test		
Absolute Risikoreduktion [2]	0,0561	
95% Konfidenzintervall	(-0,057; 0,169)	
Relatives Risiko [2]	1,1996	
95% Konfidenzintervall	(0,842; 1,709)	
Odds Ratio [2]	1,3010	
95% Konfidenzintervall	(0,773; 2,189)	
p-Wert	0,321	
Statistische Methodik:	[1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung: Logistische Regression	
Quelle: (72)GSK, 2020, Tabelle 6, 8)		

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Studienabbruch wegen behandlungsbezogenen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen behandlungsbezogenen UE	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
N [1]	92	233
Patientinnen mit Studienabbruch wegen behandlungsbezogenem UE, n (%)	8 (8,7)	32 (13,7)
(95% KI)	(3,8; 16,4)	(9,6; 18,8)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen behandlungsbezogenen UE	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Statistischer Test		
	Absolute Risikoreduktion [2]	-0,0705
	95% Konfidenzintervall	(-0,142; 0,001)
	Relatives Risiko [2]	0,5251
	95% Konfidenzintervall	(0,243; 1,135)
	Odds Ratio [2]	0,4850
	95% Konfidenzintervall	(0,208; 1,131)
	p-Wert	0,094
Statistische Methodik: [1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung; Logistische Regression		
Quelle: (⁷² GSK, 2020, Tabelle 10, 12)		

Tabelle 4-130: Ergebnisse für UEs CTCAE Grad ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. ZoptEC

Studie	Ergebnisse für UEs CTCAE Grad ≥ 3	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
	Reduzierte „gematchte“ Population	Reduzierte „gematchte“ Population
Population		
N [1]	92	233
Patientinnen mit UEs CTCAE Grad ≥ 3, n (%)	45 (48,9)	180 (77,3)
(95% KI)	(38,3; 59,6)	(71,3; 82,5)
Statistischer Test		
	Absolute Risikoreduktion [2]	-0,2792
	95% Konfidenzintervall	(-0,395; -0,163)
	Relatives Risiko [2]	0,6339
	95% Konfidenzintervall	(0,507; 0,793)
	Odds Ratio [2]	0,2913
	95% Konfidenzintervall	(0,175; 0,485)
	p-Wert	<0,0001
Statistische Methodik: [1] Vor IPTW-Gewichtung [2] Nach stabilisierter IPTW-Gewichtung; Logistische Regression		

Studie	Ergebnisse für UEs CTCAE Grad ≥ 3	
	GARNET Dostarlimab	ZoptEC Doxorubicin
Quelle: (⁷² GSK, 2020, Tabelle 14, 16)		

Eine Sensitivitätsanalyse mit nicht- stabilisierter IPTW-Gewichtung (GARNET vs. ZoptEC) ist zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt.

Bei den Endpunkten SUEs und Studienabbruch wegen UEs gibt es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen Dostarlimab (GARNET) und Doxorubicin (ZoptEC). Für den Endpunkt CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich für Dostarlimab (GARNET) ein signifikanter Vorteil bezüglich der gegenüber Doxorubicin (ZoptEC).

4.3.2.3.8.6.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – McMeekin

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - McMeekin

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
McMeekin	Doxorubicin oder Paclitaxel	
	Population	Relevanter Studienarm der Safety-Population
	N	239
	Unerwünschte Ereignisse, n (%)	228 (95*)
	UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	148 (62*)
	Behandlungsbezogene UEs, n (%)	215 (90*)
	Behandlungsbezogene UEs CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	NB
	SUEs, n (%)	70 (29)
	Behandlungsbezogene SUEs, n (%)	29 (12*)
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	37 (15)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessen (%)		
	Erschöpfung	109 (46)
	Übelkeit	121 (51)
	Alopezie	99 (41)
	Verminderter Appetit	57 (24)
	Konstipation	58 (24)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse
McMeekin	Doxorubicin oder Paclitaxel
	Diarrhö 56 (23)
	Periphere sensorische Neuropathie 39 (16)
	Erbrechen 58 (24)
	Anämie 64 (27)
	Neutropenie 83 (35)
	Arthralgie 32 (13)
	Dyspnoe 44 (18)
	Myalgie 21 (9)
*Eigene Berechnung	
Quellen: (² McMeekin, et al., 2015, Tabelle 3; ⁵³ EUCTR, 2008)	

4.3.2.3.8.6.3.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Vergleich: GARNET vs. McMeekin

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin

Studie	Ergebnisse für SUEs	
	GARNET Dostarlimab	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel
Population	Reduzierte „gematchte“ Population	Relevanter Studienarm der Safety-Population
N [1]	121	239
n (%)	41 (33,88)	70 (29,29)
Gewichtung		
Effective Sample Size	73,1	239
Statistischer Test:		
Absolute Risikoreduktion [2]	0,0259	
95% Konfidenzintervall	(-0,0818; 0,1573)	
Relatives Risiko [2]	1,0885	
95% Konfidenzintervall	(0,7206; 1,5371)	
Odds Ratio [3]	1,13	
95% Konfidenzintervall	(0,6459; 1,9768)	
p-Wert	0,669	

Studie	Ergebnisse für SUEs
	GARNET Dostarlimab McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6
Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 5)	

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Studienabbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - GARNET vs. McMeekin

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen UE
	GARNET Dostarlimab McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel
Population	Angepasste „gematchte“ Population Relevanter Studienarm der Safety-Population
N [1]	121 239
n (%)	14 (11,57) 37 (15,48)
Gewichtung	
Effective Sample Size	73,1 239
Statistischer Test:	
Absolute Risikoreduktion [2]	-0,0666
95% Konfidenzintervall	(-0,1135; 0,0236)
Relatives Risiko [2]	0,5701
95% Konfidenzintervall	(0,2671; 1,1528)
Odds Ratio [3]	0,528
95% Konfidenzintervall	(0,2355; 1,1859)
p-Wert	0,122
Statistische Methodik:	[1] Vor MAIC-Gewichtung [2] Konvertierung des OR zu RR und ARR nach Grant 2014 (³⁶ GSK, 2021; ⁴² Grant, 2014) [3] Nach MAIC-Gewichtung: Logistische Regression Details zur Methodik siehe Operationalisierung und Abschnitt 4.2.5.6

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen UE	
	GARNET Dostarlimab	McMeekin Doxorubicin oder Paclitaxel
Quelle: (³⁶ GSK, 2021, Abbildung 4)		

Bei den Endpunkten SUEs und Studienabbruch wegen UEs zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen Dostarlimab (GARNET) und „Doxorubicin oder Paclitaxel“ (McMeekin).

4.3.2.3.8.6.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Julius

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - Julius

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
Julius	Pegyliertes liposomales Doxorubicin	
	Population	Safety-Population**
	N	60
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)		
	Übelkeit	23 (38,3)*
	Erbrechen	8 (13,3)*
	Palmar-plantare Erythrodyssäthesie (PPE)	20 (33,3)*
	Muskelschwäche	15 (25,0)*
	Muskelschmerzen	7 (11,7)*
	Mukositis	13 (21,7)*
	Neutropenie	8 (13,3)*
	Myokardiale Toxizität	1 (1,7)*
	Periphere Neuropathie	12 (20,0)*
* Eigene Berechnung ** Alle Patienten in der Publikation von Julius et al. 2013, die nach mindestens einer Chemotherapie mit Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) behandelt wurden. Quelle: (³ Julius, et al., 2013, Tabelle 2)		

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.8.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patientinnen umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-135: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Vergleich Dostarlimab vs. ZVT

Endpunkt Studie	Alter	ECOG Status (Baseline)	Ethnizität
Gesamtüberleben (OS)			
GARNET vs ZoptEC	○	○	○
GARNET vs aggregierte Studiendaten	n.d.	n.d.	n.d.
GARNET vs. Englisches Register	n.d.	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben			
GARNET vs ZoptEC	○	○	○
GARNET vs aggregierte Studiendaten	n.d.	n.d.	n.d.
GARNET vs. Englisches Register	n.d.	n.d.	n.d.
Dauer des Ansprechens			
GARNET vs ZoptEC	○	○	○
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung			
GARNET vs ZoptEC	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalysen konnten aufgrund der Datenlage nicht durchgeführt werden.			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-136: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen – Vergleich Dostarlimab vs. ZVT

Endpunkt Studie	Alter	ECOG Status (Baseline)	Ethnizität
Gesamtüberleben (OS)			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,3678	p = 0,2124	p = 0,4769
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,6457	p = 0,0030	p = 0,9202
Dauer des Ansprechens (DOR)			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,7727	p = 0,9933	p = 0,9947
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung			
Globaler Gesundheitsstatus			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,9636	p = 0,0149	p = 0,6931
Funktionsskala: kognitive Funktion			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,7316	p = 0,3309	p = 0,5105
Funktionsskala: emotionale Funktion			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,5099	p = 0,6289	p = 0,6405
Funktionsskala: physikalische Funktion			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,2269	p = 0,5548	p = 0,1837
Funktionsskala: Rollenfunktion			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,2681	p = 0,4033	p = 0,0393
Funktionsskala: soziale Funktion			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,9740	p = 0,2318	p = 0,6277
Symptomskala: Erschöpfung			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,1118	p = 0,4850	p = 0,1010
Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,2428	p = 0,6034	p = 0,8886
Symptomskala: Schmerzen			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,0176	p = 0,9212	p = 0,1634
Symptomskala: Dyspnoe			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,4982	p = 0,8613	p = 0,1143
Symptomskala: Schlaflosigkeit			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,3647	p = 0,5344	p = 0,1661
Symptomskala: Appetitverlust			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,6497	p = 0,2744	p = 0,5304
Symptomskala: Verstopfung			

Endpunkt Studie	Alter	ECOG Status (Baseline)	Ethnizität
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,1719	p = 0,0058	p = 0,7441
Symptomskala: Diarrhö			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,3333	p = 0,7990	p = 0,4694
Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten			
GARNET vs. ZoptEC	p = 0,0638	p = 0,0052	p = 0,2705
Quelle: (³³ GSK, 2021, Tabelle 22; ⁷⁵ GSK, 2020; ⁷⁶ GSK, 2021)			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) sowie Dauer des Ansprechens (DOR) zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung sind die Subgruppenergebnisse mit signifikantem Interaktionsterm im Folgenden dargestellt. Subgruppenanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30, PFS und DOR mit nicht-signifikanten Interaktionstermen sowie Subgruppenanalysen des EORTC QLQ-C30 unter Verwendung des Schwellenwerts 15 sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-137 Subgruppenergebnisse für PFS und EORTC QLQ-C30- Zeit bis zur Verschlechterung (GARNET vs. ZoptEC) mit signifikanten Interaktionstermen

	GARNET Dostarlimab			ZoptEC Doxorubicin			Behandlungseffekt Dostarlimab vs. ZoptEC
	N	Ereignis- rate, n	Median in Monaten (95 %-KI)	N	Ereignis- rate, n	Median in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) p-Wert
Progressionsfreies Überleben							
ECOG Status (Baseline) (p=0,0030)							
0	38	12	NBB (NBB; NBB)	119	73	4,665 (3,154; 6,899)	0,203 (0,119; 0,346) p = <0,0001
1	54	33	4,140 (2,628; 12,222)	114	65	6,045 (3,975; 6,899)	0,576 (0,393; 0,844) p = 0,0047
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus							
ECOG Status (Baseline) (p = 0,0149)							
0	28	9	NB (2,103; NBB)	101	61	4,074 (2,563; 4,501)	0,390 (0,245; 0,622) p = <0,0001
1	34	18	4,140 (2,103; NBB)	87	39	5,651 (4,369; NB)	0,924 (0,561; 1,523) p = 7579
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rollenfunktion							
Ethnizität (p = 0,0393)							
Weiß	49	33	2,136 (2,103; 4,862)	176	103	4,172 (2,793; 4,567)	0,965 (0,713; 1,308) p = 0,8198
Nicht-Weiß	13	5	NBB (2,004; NBB)	12	11	2,497 (0,854; 4,140)	0,218 (0,103; 0,463) p = <0,0001
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Schmerzen							
Alter (p = 0,0176)							
< 65	33	23	2,103 (2,070; 4,107)	103	53	5,191 (4,567; 6,834)	1,352 (0,955; 1,912) p = 0,0889
>=65	29	11	NBB (2,168; NBB)	85	40	5,684 (4,140; 7,557)	0,665 (0,411; 1,077) p = 0,0975
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Verstopfung							
ECOG Status (Baseline) (p = 0,0058)							
0	28	10	NBB (2,103; NBB)	101	52	4,172 (2,825; 6,867)	0,460 (0,250; 0,847) p = 0,0127
1	34	18	3,515 (2,070; NBB)	87	27	7,261 (4,600; 10,809)	1,119 (0,679; 1,845) p = 0,6595
EORTC QLQ-C30 Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten							
ECOG Status (Baseline) (p = 0,0052)							

	GARNET Dostarlimab			ZoptEC Doxorubicin			Behandlungseffekt Dostarlimab vs. ZoptEC
	N	Ereignis- rate, n	Median in Monaten (95 %-KI)	N	Ereignis- rate, n	Median in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) p-Wert
0	28	1	NBB (NBB; NBB)	100	25	NBB (6,965; NBB)	0,094 (0,014; 0,653) p = 0,0168
1	34	18	4,370 (2,103; NBB)	86	24	9,528 (4,600; NBB)	1,154 (0,706; 1,886) p = 0,5668
NBB = Nicht berechenbar, da Median nicht erreicht NB = Nicht berichtet Quellen: (⁷⁰ GSK, 2021, Tabelle 3, 4; ⁷⁴ GSK, 2021, Tabelle 3, 4, 31, 32, 59, 60, 87, 88, 101, 102)							

4.3.2.3.9 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-138: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
Studien mit dem zu untersuchenden Wirkstoff			
4010-01-001 (GARNET)	Datenschnitt Juli 2019: (⁵⁵ Tesaro, 2019) aktuellster Datenschnitt März 2020: (⁵⁶ GSK, 2020; ⁵⁷ Tesaro, 2020)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020) <u>EU-CTR:</u> = <u>WHOICTRP:</u> NCT02715284 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2020)	(⁵⁸ Oaknin, et al., 2020)
Studien die zum Vergleich herangezogen werden			
ZoptEC	(¹ Aeterna Zentaris, 2017)	ClinicalTrials.gov NCT01767155 (⁴⁸ ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: EudraCT 202-005546-38 (⁴⁹ EUCTR, 2013) WHOICTRP NCT01767155 (⁵⁰ ICTRP, 2013) AMIS 2012-005546-38 (⁵¹ PharmNet.Bund, 2017)	Ja (⁵⁹ Miller, et al., 2018) Cochrane*: (⁶⁰ CCRCT, 2019)
McMeekin	nein	ClinicalTrials.gov NCT00883116 (⁵² ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: EudraCT 2008-0071677-16 (⁵³ EUCTR, 2008) WHOICTRP: NCT00883116 (⁵⁴ ICTRP, 2017)	Ja (² McMeekin, et al., 2015) Cochrane*: (⁶¹ CCRCT, 2019; ⁶² CCRCT, 2020)
Makker	nein	nein	Ja (⁶ Makker, et al., 2013)
Julius	nein	nein	Ja (³ Julius, et al., 2013)
Rubinstein	nein	nein	Ja (⁵ Rubinstein, et al., 2019)
Mazgani	nein	nein	Ja (⁴ Mazgani, et al., 2008)

Tabelle 4-139: Studienpool –Durchgeführte indirekte Vergleiche

Studie	verfügbare Quellen ^a		
	Studienbericht/ Technischer Bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
GARNET vs. ZoptEC	(³³ GSK, 2021)	nein	nein
GARNET vs. Aggregierte Daten aus Publikationen (McMeekin, Julius, Mazgani, Rubinstein, Makker)	(³⁶ GSK, 2021)	nein	nein
GARNET vs. Englisches Register (217216)	(⁷ ICON, 2021)	nein	nein

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

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

- 1) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und IPD aus dem Kontrollarm der randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) ZoptEC
- 2) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin/Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Daten aus dem Kontrollarm einer RCT (McMeekin et al. 2015)

- 3) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Julius et al. 2013)
- 4) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Mazgani et al. 2008)
- 5) Vergleich von Dostarlimab mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Rubinstein et al. 2019)
- 6) Vergleich von Dostarlimab mit Doxorubicin – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten Studiendaten aus einer Beobachtungsstudie (Makker et al 2013)
- 7) Vergleich von Dostarlimab mit den in der Versorgungsrealität angewendeten Therapien – auf Basis von IPD aus der GARNET-Studie und von aggregierten englischen Registerdaten

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene wurde das Evidenzniveau der einzelnen indirekten Vergleiche berücksichtigt. Dabei geht GSK davon aus, dass die Ergebnissicherheit für den Vergleich mit der ZoptEC Studie am höchsten ist. Die zweithöchste

Ergebnissicherheit sieht GSK im Vergleich mit dem englischen Register, während für die indirekten Vergleiche mit den publizierten Daten die niedrigste Ergebnissicherheit angenommen wird.

Aus Sicht von GSK sind die o.g. Datenquellen somit geeignet, um belastbare Aussagen zum Vergleich von Dostarlimab zur ZVT auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu treffen

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

Hintergrund bietet Dostarlimab die erste evidenzbasierte, zugelassene und zielgerichtete Therapieoption im Anwendungsgebiet. Als solche bietet Dostarlimab den Patientinnen im Anwendungsgebiet einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen mit Blick auf die Verlängerung der Lebenszeit, das Ansprechen, die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

Mortalität

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

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

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

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

Morbidität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

Gesamtfazit

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

In der Gesamtschau, und mit Blick auf die Mortalität und Nebenwirkungen zeigt sich ein teilweise erheblicher Zusatznutzen. Hinzu kommen erhebliche Vorteile in der Ansprechrate und Ansprechdauer sowie geringe bis erhebliche Vorteile in der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Aufgrund dieser konsistenten und teilweise dramatischen Effekte bedeutet Dostarlimab einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen im Anwendungsgebiet. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit ein

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen, Zusatznutzen von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es liegt keine randomisierte klinische Studie zum Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Dostarlimab) und der ZVT vor. Bei der für Dostarlimab pivotalen Zulassungsstudie GARNET handelt es sich vielmehr um eine einarmige, also unkontrollierte Studie. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT mussten daher geeignete Datenquellen, die die ZVT abbilden, herangezogen werden. Die Beurteilung des Zusatznutzens beruht auf indirekten Vergleichen zwischen der GARNET-Studie und den Datenquellen, die die ZVT abbilden. Die entsprechenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche sind allesamt im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt, da es sich weder um „Indirekte Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“ (Abschnitt 4.3.2.1) noch um „Nicht randomisierte vergleichende Studien“ (Abschnitt 4.3.2.2) handelt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es liegt keine randomisierte klinische Studie zum Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Dostarlimab) und der ZVT vor. Bei der für Dostarlimab pivotalen Zulassungsstudie GARNET handelt es sich vielmehr um eine einarmige, also unkontrollierte Studie. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dostarlimab im Vergleich zur ZVT mussten daher geeignete Datenquellen, die die ZVT abbilden, herangezogen werden. Die Beurteilung des Zusatznutzens beruht auf indirekten Vergleichen zwischen der GARNET-Studie und den Datenquellen, die die ZVT abbilden. Die entsprechenden Ergebnisse der indirekten Vergleiche sind allesamt im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt, da es sich weder um „Indirekte Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“ (Abschnitt 4.3.2.1) noch um „Nicht randomisierte vergleichende Studien“ (Abschnitt 4.3.2.2) handelt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. McMeekin S; Dizon D; Barter J; Scambia G; Manzyuk L; Lisianskaya 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.
3. Julius JM; Tanyi JL; Nogueras-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).
4. 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.
5. 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.

6. 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).

7. ICON. Comparison of outcomes between dostarlimab and current available treatments in UK patients with recurrent/advanced endometrial cancer using a real-world synthetic control arm Study report. 2021 29.04.2021.

8. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung Rapid-Report A19-43 2020 10.02.2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_kurzfassung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=184597.

9. León-Castillo A; de Boer SM; Powell ME; Mileschkin 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.

10. 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.

11. 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/>.

12. 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.

13. 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).

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. GSK, GlaxoSmithKline. NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL (217028) Epidemiology, Treatment Patterns and Burden of Illness of Endometrial Cancer and Recurrent/Advanced Endometrial Cancer in Germany – A German claims data analysis. 2021 12.03.2021.

19. 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.

20. 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-.

21. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 1061, A20-97) 2021 25.05.2021. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/#searchQuery=query=A20-97&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=de>.

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

23. 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.

24. BMJ, Bundesministerium für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2019 20.05.2021. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

25. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung 2013 18.05.2021. Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/nutzenbewertung>.

26. Enzmann H; Broich K. Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013; 107(2): 120-8.

27. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990; 16(3): 199-208.

28. Greiner W; Claes C; Busschbach J; von der Schulenburg J-MG. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European journal of health economics. 2005; 6(2): 124-30.

29. Maringwa J; Quinten C; King M; Ringash J; Osoba D; Coens C, et al. Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. Annals of Oncology. 2011; 22(9): 2107-12.

30. Osoba D; Rodrigues G; Myles J; Zee B; Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology. 1998; 16(1): 139-44.

31. GSK, GlaxoSmithKline. Statistical Analysis Plan The 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) (215333m ZotEC)). 2021 10.05.2021.

32. 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.

33. GSK, GlaxoSmithKline. FINAL REPORT – ZOPTEC ANALYSIS The 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) (215333, ZoptEC). 2021 27.04.2021.

34. 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.

35. Tolley, Tolley Health Economics. Statistical Analysis Plan of the comparative clinical effectiveness of dostarlimab in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer, based on the GARNET March 2020 data-cut using Matching Adjusted Indirect Comparison techniques. 2021 07.05.2021.

36. GSK, GlaxoSmithKline. Statistical analyses evaluating the comparative clinical effectiveness and safety of dostarlimab (TSR-042) in the treatment of advanced or recurrent dMMR/ MSI-H endometrial cancer - Statistical Report. 2021 26.03.2021.

37. Signorovitch JE; Wu EQ; Andrew PY; Gerrits CM; Kantor E; Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(10): 935-45.

38. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions to NICE 2016 14.05.2021. Available from: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/>.

39. Mitchell M; Muftakhidinov B; Winchen T. engage-digitizer: Nonrelease (Version v12.2.1) 2019 20.05.2021. Available from: <http://markumitchell.github.io/engage-digitizer/>.

40. Guyot P; Ades A; Ouwers MJ; Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*. 2012; 12(1): 1-13.

41. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993; 80(1): 27-38.

42. Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *Bmj*. 2014; 348.

43. GSK, GlaxoSmithKline. NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL A real-world study on patient characteristics, treatment patterns and outcomes of recurrent or advanced endometrial cancer patients in England (216960). 2020 08.12.2020.

44. 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.

45. Henson KE; Elliss-Brookes L; Coupland VH; Payne E; Vernon S; Rous B, et al. Data resource profile: national cancer registration dataset in England. *International journal of epidemiology*. 2020; 49(1): 16-h.

46. Bright CJ; Lawton S; Benson S; Bomb M; Dodwell D; Henson KE, et al. Data resource profile: the systemic anti-cancer therapy (SACT) dataset. *International journal of epidemiology*. 2020; 49(1): 15-l.

47. ClinicalTrials.gov. Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors (GARNET) 2020 31.03.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715284>.

48. ClinicalTrials.gov. Zoptarelin Doxorubicin (AEZS 108) as Second Line Therapy for Endometrial Cancer (ZoptEC) 2018 21.04.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155?term=NCT01767155&draw=2&rank=1>.

49. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Randomised controlled study comparing AEZS-108 with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer 2013 21.04.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005546-38>.

50. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. Zoptarelin Doxorubicin (AEZS 108) as Second Line Therapy for Endometrial Cancer (ZoptEC). 2013 14.01.2013.

51. PharmNet.Bund. Randomized controlled study comparing AEZS-108 with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer 2017 21.04.2021. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.

52. ClinicalTrials.gov. A Study of Ixabepilone as Second-line Therapy for Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Endometrial Cancer (IXAMPLE2) 2017 21.04.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883116?term=NCT00883116&draw=2&rank=1>.

53. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Phase III Open Label, Randomized, 2 Arm Study of Ixabepilone Administered Every 21 Days Versus Paclitaxel or Doxorubicin Administered Every 21 Days in Women with Advanced Endometrial Cancer Who H... 2008 21.04.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007167-16>.

54. ICTRP, International Clinical Trials Register Platform. A Study of Ixabepilone as Second-line Therapy for Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Endometrial Cancer (IXAMPLE2). 2017 09.03.2017.

55. Tesaro, Tesaro Inc. DOSTARLIMAB (TSR-042) 4010-01-001 A PHASE 1 DOSE ESCALATION AND COHORT EXPANSION STUDY OF TSR-042, AN ANTI-PD-1 MONOCLONAL ANTIBODY, IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS - PART 2B, ENDOMETRIAL CANCER (COHORTS A1 AND A2). 2019 02.12.2019.

56. GSK, GlaxoSmithKline. DOSTARLIMAB (TSR-042) 4010-01-001 A PHASE 1 DOSE ESCALATION AND COHORT EXPANSION STUDY OF TSR-042, AN ANTI-PD-1 MONOCLONAL ANTIBODY, IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS - PART 2B, ENDOMETRIAL CANCER (COHORTS A1 AND A2) INTERIM CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUMn(efficacy update). 2020 29.09.2020.

57. Tesaro, Tesaro Inc. Protocol 4010-01-001 (efficacy update tables). 2020 01.03.2020.

58. Oaknin A; Tinker AV; Gilbert L; Samouëlian V; Mathews C; Brown J, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. JAMA oncology. 2020; 6(11): 1766-72.

59. 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.

60. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Trial with AEZS-108 in a certain stage of endometrial tumor 2019 22.04.2021. Available from: <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005546-38-IT>.

61. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. A Phase III Open Label, Randomized, 2 Arm Study of Ixabepilone Administered Every 21 Days Versus Paclitaxel or Doxorubicin Administered Every 21 Days in Women with Advanced Endometrial Cancer Who Have Previously Been Treated with Chemotherapy. - ND 2019 22.04.2021. Available from: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007167-16-IT>.

62. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. A Study of Ixabepilone as Second-line Therapy for Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Endometrial Cancer 2020 22,04,2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00883116>.

63. Tesaro, Tesaro Inc. Protocol 4010-01-001 (Outputs March 2020). 2020 26.08.2020.

64. GSK, GlaxoSmithKline. Standing Cohort Study of Advanced/Recurrent Endometrial Cancer Patients in England. 2020 08.04.2020.

65. Brookmeyer R; Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982: 29-41.

66. Tesaro, Tesaro Inc. Protocol 4010-01-001 (figures March 2020). 2020 26.08.2020.

67. Aeterna Zentaris. STUDY CODE: AEZS-108-050 Randomized controlled study comparing AEZS 108 with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer. 2017 09.05.2017.

68. Kapetanakis V; Prawitz T; Schlichting M; Ishak KJ; Phatak H; Kearney M, et al. Assessment-Schedule Matching in Unanchored Indirect Treatment Comparisons of Progression-Free Survival in Cancer Studies. Pharmacoeconomics. 2019; 37(12): 1537-51.

69. Tesaro, Tesaro Inc. Protocol 4010-01-001-Part2B (AdHoc). 2020 23.07.2020.

70. GSK, GlaxoSmithKline. Analysis of Progression Free Survival (PFS) (ZoptEC_PFS). 2021 10.06.2021.

71. EMA, European Medicines Agency. International non-proprietary name: dostarlimab Procedure No. EMEA/H/C/005204/0000. 2021 25.02.2021.

72. GSK, GlaxoSmithKline. Objective Response Rate (ZoptEC non-time related endpoint analysis). 2020 30.04.2021.

73. GSK, GlaxoSmithKline. DOR-Analysis. 2021 10.06.2021.

74. GSK, GlaxoSmithKline. Time to deterioration (TTD) (ZoptEC IPTW TTD all subgroups). 2021 20.05.2021.

75. GSK, GlaxoSmithKline. Effect Modifier Check after IPTW - mASM: TTD (Combined) (Subgruppen_TTD). 2020 2020.

76. GSK, GlaxoSmithKline. Effect Modifier Check (PFS/DOR). 2021 10.06.2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-141: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab or Jemperi	14
2	tsr*042 OR wbp*285 OR 2022215*59*2	4
3	#1 OR #2	16
4	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	640
5	endometr* AND (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)	3784
6	(uter* and lining) and (cancer* or tumor* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	102
7	#4 OR #5 OR #6	3802
8	#3 AND #7	6

Tabelle 4-142: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	16.03.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab or Jemperli	86
2	'tsr-042' OR 'wbp-285' OR '202215-59-2'	94
3	#1 OR #2	96
4	'endometrial cancer'/exp	51734
5	endometr* AND (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	101732
6	uter* and lining and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	467
7	#4 OR #5 OR #6	101935
8	#3 AND #7	34

Tabelle 4-143: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.03.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab [All Fields] OR Jemperli [All Fields]	6
2	tsr-042 [All Fields] OR wbp-285 [All Fields] OR 2022215-59-2[All Fields]	4
3	#1 OR #2	8
4	Endometrial neoplasms [MeSH Terms]	22.321
5	"endometri*" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	60.411
6	"uter*" [All Fields] AND "lining" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	303
7	#4 OR #5 OR #6	60.539
8	#3 AND #7	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu untersuchenden Wirkstoff:

Tabelle 4-144: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab or Jemperi	14
2	tsr*042 OR wbp*285 OR 2022215*59*2	4
3	#1 OR #2	16
4	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	640
5	endometr* AND (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)	3784
6	(uter* and lining) and (cancer* or tumor* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	102
7	#4 OR #5 OR #6	3802
8	#3 AND #7	6

Tabelle 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	16.03.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab or Jemperi	86
2	'tsr-042' OR 'wbp-285' OR '2022215-59-2'	94
3	#1 OR #2	96
4	'endometrial cancer'/exp	51734
5	endometr* AND (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	101732
6	uter* and lining and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	467
7	#4 OR #5 OR #6	101935
8	#3 AND #7	34

Tabelle 4-146: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.03.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dostarlimab [All Fields] OR Jemperli [All Fields]	6
2	tsr-042 [All Fields] OR wbp-285 [All Fields] OR 2022215-59-2[All Fields]	4
3	#1 OR #2	8
4	Endometrial neoplasms [MeSH Terms]	22.321
5	"endometr*" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	60.411
6	"uter*" [All Fields] AND "lining" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	303
7	#4 OR #5 OR #6	60.539
8	#3 AND #7	3

Suche nach Studien der ZVT:

Medline am 17.03.2021

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	17.03.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Einschränkung auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	"endometrial neoplasms"[MeSH Terms]	22.324
#2	"endometr*" [Title/Abstract] AND (("tumor*" [Title/Abstract] OR "tumour*" [Title/Abstract]) "carcinoma*" [Title/Abstract] OR "adenocarcinoma*" [Title/Abstract] "neoplas*" [Title/Abstract] OR "sarcoma*" [Title/Abstract]	50.885

	"cancer*"[Title/Abstract] OR "lesion*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract])	
#3	"uter*"[Title/Abstract] AND "lining"[Title/Abstract] AND ("tumor*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract]) OR "carcinoma*"[Title/Abstract] OR "adenocarcinoma*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "sarcoma*"[Title/Abstract] OR "cancer*"[Title/Abstract] OR "lesion*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract])	221
#4	#1 OR #2 OR #3	53.847
#5	"recurrence"[MeSH Terms] OR "retreatment"[MeSH Terms] OR "retreat*"[Title/Abstract] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "relaps*"[Title/Abstract] OR "progress*"[Title/Abstract] OR "advanced*"[Title/Abstract] OR "metasta*"[Title/Abstract]	2.592.146
#6	#4 AND #5	16.610
#7	"women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms] OR "women"[Title/Abstract] OR "woman"[Title/Abstract] OR "female*"[Title/Abstract] OR "adult*"[Title/Abstract]	11.654.093
#8	#6 AND #7	14.731
#9	"treatment*"[Title/Abstract] OR "treat*"[Title/Abstract] OR "treatab*"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract] OR "therapeutic*"[Title/Abstract] OR "monotherapy*"[Title/Abstract] OR "polytherap*"[Title/Abstract] OR "pharmacotherap*"[Title/Abstract] OR "effect*"[Title/Abstract] OR "efficacy"[Title/Abstract] OR "management"[Title/Abstract] OR "drug*"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "chemotherap*"[Title/Abstract] OR "salvage therapy"[MeSH Terms] OR "endometrial neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "carcinoma, endometrioid/drug therapy"[MeSH Terms] OR "antineoplastic agents"[MeSH Terms] OR "antineoplastic combined chemotherapy protocols"[MeSH Terms] OR ("antineoplast*"[Title/Abstract] AND ("agent*"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract]))	13.269.000
#10	#8 AND #9	10.068
#11	"cisplatin"[MeSH Terms] OR "cisplatin*"[Title/Abstract] OR "plati*"[Title/Abstract]	131.438

	OR "cddp"[Title/Abstract] OR "NSC-119875"[Title/Abstract]	
#12	"doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicin*"[Title/Abstract] OR "adriamycin*"[Title/Abstract] OR "doxil*"[Title/Abstract] OR "rubex*"[Title/Abstract] OR "hydroxydaunorubicin"[Title/Abstract] OR "pld"[Title/Abstract]	85.429
#13	"carboplatin"[MeSH Terms] OR "carboplatin*"[Title/Abstract] OR "paraplatin*"[Title/Abstract] OR "cbdca"[Title/Abstract] OR "jm 8"[Title/Abstract]	18.514
#14	"paclitaxel"[MeSH Terms] OR "paclitaxel*"[Title/Abstract] OR "taxol*"[Title/Abstract] OR "taxan*"[Title/Abstract] OR "abraxan*"[Title/Abstract]	47.106
#15	#13 AND #14	6.697
#16	"medroxyprogesterone"[MeSH Terms] OR "medroxyprogesteron*"[Title/Abstract] OR "mpa"[Title/Abstract] OR "dmpa"[Title/Abstract] OR "curretab"[Title/Abstract] OR "depo provera"[Title/Abstract] OR "provera"[Title/Abstract]	41.716
#17	"megestrol acetate"[MeSH Terms] OR "megest*"[Title/Abstract] OR "mga"[Title/Abstract] OR "megace"[Title/Abstract] OR "megestrol acetat*"[Title/Abstract] OR "megestrolacetat*"[Title/Abstract]	2.674
#18	#10 AND (#11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17)	1.419
#19	(animals[mh:noexp] NOT humans[mh:noexp]) OR (comment[pt] OR editorial[pt] OR review[pt] OR meta analysis[pt] OR case report[tw] OR consensus[mh] OR guideline[pt] OR letter[pt])	9.614.227
#20	#18 NOT #19	1.080
#21	#20 AND (english[Filter] OR german[Filter])	1.002

Cochrane Library am 17.03.2021

Datenbankname		COCHRANE Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Cochrane Library
Datum der Suche		17.03.2021
Zeitsegment		Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter		Keine Suchfilter verwendet
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	640
#2	((endometr* NEAR/5 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*))) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2831
#3	(uter*) :ti,ab,kw AND (lining) :ti,ab,kw	150
#4	#3 AND (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*) (Word variations have been searched)	56
#5	#1 OR #2 OR #4	2861
#6	(recurren*) :ti,ab,kw OR (relaps*) :ti,ab,kw OR (progress*) :ti,ab,kw OR (metasta*) :ti,ab,kw OR (advanced) :ti,ab,kw	227715
#7	(retreat*) :ti,ab,kw	4124
#8	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	12236
#9	MeSH descriptor: [Retreatment] explode all trees	844
#10	#5 AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9)	1222
#11	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	5043
#12	(cisplatin*) :ti,ab,kw OR (plati*) :ti,ab,kw OR ("CDDP") :ti,ab,kw OR ("NSC-119875") :ti,ab,kw	20646
#13	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4840
#14	(doxorubicin*) :ti,ab,kw OR (Adriamycin*) :ti,ab,kw OR (doxil*) :ti,ab,kw OR (rubex*) :ti,ab,kw	8721
#15	("hydroxydaunorubicin") :ti,ab,kw OR ("PLD") :ti,ab,kw	378
#16	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	1631
#17	(Carboplatin*) :ti,ab,kw OR (Paraplatin*) :ti,ab,kw OR ("CBDCA") :ti,ab,kw OR ("jm 8") :ti,ab,kw	7305
#18	#16 OR #17	7305
#19	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	3546
#20	(Paclitaxel*) :ti,ab,kw OR (Taxol*) :ti,ab,kw OR (Taxan*) :ti,ab,kw NOT (abraxan*) :ti,ab,kw	12431
#21	#19 OR #20	12431
#22	#18 AND #21	3647
#23	#11 OR #12	20646
#24	#13 OR #14 OR #15	9800

#25	MeSH descriptor: [Medroxyprogesterone] explode all trees	1262
#26	(medroxyprogesteron*):ti,ab,kw OR ("MPA"):ti,ab,kw OR ("DMPA"):ti,ab,kw OR (Provera):ti,ab,kw OR (Curretab):ti,ab,kw	3863
#27	("Depo Provera"):ti,ab,kw	168
#28	MeSH descriptor: [Megestrol Acetate] explode all trees	222
#29	(megest*):ti,ab,kw OR ("MGA"):ti,ab,kw OR ("Megace"):ti,ab,kw OR (megestrol acetat*):ti,ab,kw OR (megestrolacetat*):ti,ab,kw	721
#30	#25 OR #26 OR #27	3863
#31	#28 OR #29	721
#32	#10 AND (#23 OR #24 OR #22 OR #30 OR #31)	410
#33	#33 in Trials	403

EMBASE am 17.03.2021

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		EMBASE
Datum der Suche		17.03.2021
Zeitsegment		Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter		Einschränkung auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(endometr* NEAR/5 (cancer*:ti,ab or tumor*:ti,ab or tumour*:ti,ab or neoplas*:ti,ab or malignan*:ti,ab or carcinoma*:ti,ab or adenocarcinoma*:ti,ab or sarcoma*:ti,ab or lesion*:ti,ab	61250
#2	uter* and lining and (cancer*:ti,ab or tumor*:ti,ab or tumour*:ti,ab * or neoplas*:ti,ab or malignan*:ti,ab or carcinoma*:ti,ab or adenocarcinoma*:ti,ab or sarcoma*:ti,ab or lesion*:ti,ab	315
#3	'endometrium tumor '/exp	69209
#4	#1 OR #2 OR #3	88020
#5	'recurrent disease '/exp OR 'retreatment '/exp or retreat*:ti,ab or recurren*:ti,ab or relaps*:ti,ab or progress*:ti,ab or advanced*:ti,ab or metasta*:ti,ab	3682356
#6	#4 AND #5	27572
#7	'female'/exp OR 'adult'/exp or women:ti,ab or woman:ti,ab or female*:ti,ab or adult*:ti,ab	13571421
#8	#6 AND #7	21545
#9	treatment*:ti,ab or treat*:ti,ab or treatab*:ti,ab or therap*:ti,ab or therapeutic:ti,ab or monotherap*:ti,ab or polytherap*:ti,ab or pharmacotherap*:ti,ab or effect*:ti,ab or efficacy:ti,ab or management:ti,ab or chemotherap* or drug*:ti,ab or 'drug therapy'/exp or 'salvage therapy'/exp or 'antineoplastic agent'/exp or ((antineoplast*:ti,ab) and (agent*:ti,ab) or (therap*:ti,ab))	17687565
#10	#8 AND #9	16071
#11	'cisplatin'/exp or cisplatin*:ti,ab or plati*:ti,ab or 'cddp':ti,ab or 'NSC-119875':ti,ab	260938
#12	'doxorubicin'/exp or doxil*:ti,ab OR doxorubicin*:ti,ab or adriamycin*:ti,ab or rubex*:ti,ab or 'hydroxydaunorubicin':ti,ab or 'pld':ti,ab	207229
#13	'carboplatin'/exp OR carboplatin*:ti,ab or paraplatin*:ti,ab or 'cbdca':ti,ab or 'jm 8':ti,ab	74981
#14	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel*:ti,ab or taxol*:ti,ab or taxan*:ti,ab or abraxan*:ti,ab	126462
#15	#13 AND #14	35783
#16	'medroxyprogesterone'/exp or medroxyprogesteron*:ti,ab or 'mpa':ti,ab or 'dmpa':ti,ab or 'curretab':ti,ab or 'depo provera':ti,ab or 'provera':ti,ab	47456

#17	'megestrol acetate'/exp or megest*:ti,ab or 'mga':ti,ab or 'megace':ti,ab or 'megestrol acetat*':ti,ab or 'megestrolacetate*':ti,ab	6903
#18	#11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17	484182
#19	#10 AND #18	3255
#20	'consensus'/exp OR 'case report':ti,ab OR 'comment':ti,ab OR 'editorial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'review'/de OR 'practice guideline'/exp OR 'letter'/de	5479344
#21	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5584619
#22	#19 NOT (#20 OR #21)	2447
#23	#19 NOT (#20 OR #21) AND ([english]/lim OR [german]/lim)	2353

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-147: Suchstrategie in ICTRP nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"
Treffer	43

Tabelle 4-148: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"
Treffer	28

Tabelle 4-149: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu untersuchenden Wirkstoff:

Tabelle 4-150: Suchstrategie in ICTRP nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "202215-59-2"
Treffer	43

Tabelle 4-151: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "202215-59-2"
Treffer	28

Tabelle 4-152: Suchstrategie in EU-CTR nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "202215-59-2"
Treffer	13

Suche nach der ZVT:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(endometrial neoplasms) [Condition] Carboplatin OR Doxorubicin OR (Carboplatin AND Paclitaxel) OR medroxyprogesterone OR megestrol [Other Term]
Treffer	146

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	endomet* AND (carcinoma* OR neoplasm* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR sarcoma* OR lesion*) AND (Carboplatin* OR Doxorubicin* OR (Carboplatin* AND Paclitaxel*) OR medroxyprogesteron* OR megestrol*)
Treffer	60

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Endometrial cancer AND cisplatin Endometrial cancer AND doxorubicin Endometrial cancer AND carboplatin AND Paclitaxel Endometrial cancer AND medroxyprogesterone Endometrial cancer AND megestrol
Erläuterung	Advanced Search nicht verfügbar; jeweils einzelne Suche der ZVTs
Treffer	52 records for 44 96 records for 52 144 records for 85 trials 22 records for 18 trials 31 records for 18 trials Gesamt 217 Treffer, davon 45 Duplikate = 172 Treffer

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-153: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren/ Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	NCT03981796	A Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
2	Oaknin, A., Tinker, A. V., Gilbert, L., Samouëlian, V., Mathews, C., Brown, J., Barretina-Ginesta, M. P., Moreno, V., Gravina, A., Abdeddaim, C., Banerjee, S., Guo, W., Danaee, H., Im, E. and Sabatier, R.	Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial	JAMA Oncology	E5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-154: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche –weitere Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Wirkstoff

Nr.	Autoren/ Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal/ Datenbank	Ausschlussgrund
1	NCT03981796	A Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1

Tabelle 4-155: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen zur ZVT

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Akram, T., Maseelall, P., Fanning, J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2005; 192(5): 1365-7.	E1
2	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Clinical Trial of Ridaforolimus Compared to Progestin or Chemotherapy for Advanced Endometrial Carcinoma. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01877085/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2009	E2
3	Di Legge, A., Trivellizzi, I. N., Moruzzi, M. C., Pesce, A., Scambia, G. et al. Phase 2 trial of nonpegylated doxorubicin (Myocet) as second-line treatment in advanced or recurrent endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(8): 1446-51.	E2
4	Escobar, P. F., Markman, M., Zanotti, K., Webster, K., Belinson, J. Phase 2 trial of pegylated liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129(11): 651-4.	E1
5	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), An Investigator-Sponsored Randomized Phase III Trial of Maintenance with Selinexor/Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01909456/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2017	E1
6	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169310/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2019	A1
7	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma - Effect of ridaforolimus in Endometrial Carcinoma Version 13. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01013626/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2008	E1
8	Fujiwara, K., Egawa-Takata, T., Ueda, Y., Kimura, T., Yoshino, K. et al. Investigating the relative efficacies of combination chemotherapy of paclitaxel/carboplatin, with or without anthracycline, for endometrial carcinoma. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(5): 1447-53.	E1
9	Hunn, J., Tenney, M. E., Puglisi, A., Diaz, E. S., Maxwell, G. L. et al. A dose-dense paclitaxel and carboplatin regimen is highly active in the treatment of recurrent and advanced endometrial cancer. Gynecologic Oncology 2014; 133: 69-70.	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

10	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), A phase II randomized study of DP(Docetaxel+Cisplatin), DJ(Docetaxel+Carboplatin),and TJ(Paclitaxel+Carboplatin) in patients with a dvanced and recurrent endometrial carcinoma. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01861117/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021].	A1
11	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Phase II/II study of Adriamycin and Cisplatin versus Adriamycin for TC or DC resistant endometrial cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01855003/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2013	A1
12	Karagol, H., Saip, P., Uygun, K., Kucucuk, S., Aydiner, A. et al. Evaluation of prognostic factors and comparison of systemic treatment modalities in patients with recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Med Oncol 2006; 23(4): 543-8.	E1
13	Learman, L. A. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/intergroup study. Obstetrical and Gynecological Survey 2014; 69(1): 24-25.	A1
14	Lorusso, D., Ferrandina, G., Colombo, N., Pignata, S., Pietragalla, A. et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. Gynecol Oncol 2019; 155(3): 406-412.	E1
15	Lorusso, D., Ferrandina, G., Colombo, N., Pignata, S., Salutati, V. et al. Randomized phase II trial of carboplatinpaclitaxel (CP) compared to carboplatinpaclitaxelbevacizumab (CPB) in advanced (stage IIIIV) or recurrent endometrial cancer: the MITO END2 trial. Journal of clinical oncology 2015; 33(15 SUPPL. 1).	E1
16	Mahdi, H., Rizzo, A., Rose, P. G. Outcome of recurrent uterine papillary serous carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. International Journal of Gynecological Cancer 2015; 25(3): 467-473.	E1
17	McMeekin, D. S., Filiaci, V. L., Thigpen, J. T., Gallion, H. H., Fleming, G. F. et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2007; 106(1): 16-22.	E1
18	Miller, D. S., Filiaci, V. L., Mannel, R. S., Cohn, D. E., Matsumoto, T. et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 2020; 38(33): 3841-3850.	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

19	Miller, D. S., Gabra, H., Emons, G., McMeekin, D. S., Oza, A. M. et al. ZoptEC: phase III study of zoptarelin doxorubicin (AEZS-108) in platinum-taxane pretreated endometrial cancer (Study AEZS-108-050). Journal of clinical oncology 2014; 32(15).	A3
20	Mirza, M. R., Coleman, R. L., Hanks, L. C., Slomovitz, B. M., Valabrega, G. et al. ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: A phase III, randomized, doubleblind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin/paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15).	A1
21	Miyake, T., Ueda, Y., Egawa-Takata, T., Matsuzaki, S., Yokoyama, T. et al. Recurrent endometrial carcinoma: prognosis for patients with recurrence within 6 to 12 months is worse relative to those relapsing at 12 months or later. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(6): 535.e1-5.	E1
22	Moreira, E., Paulino, E., Ingles Garces Á, H., Fontes Dias, M. S., Saramago, M. et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). Med Oncol 2018; 35(3): 20.	E1
23	Muggia, F. M., Blessing, J. A., Sorosky, J., Reid, G. C. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2002; 20(9): 2360-4.	E1
24	Nagao, S., Nishio, S., Michimae, H., Tanabe, H., Okada, S. et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. Gynecol Oncol 2013; 131(3): 567-73.	E2
25	Nagao, S., Nishio, S., Okada, S., Otsuki, T., Fujiwara, K. et al. What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76(2): 335-42.	E1
26	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Combination Chemotherapy With or Without G-CSF in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01508130/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 1999	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

27	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Doxorubicin and Cisplatin With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced, Metastatic, and/or Relapsed Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509143/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2003	A1
28	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Doxorubicin Hydrochloride, Cisplatin, and Paclitaxel or Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509362/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2003	E1
29	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Clinical Trial of Ridaforolimus Compared to Progestin or Chemotherapy for Advanced Endometrial Carcinoma (MK-8669-007 AM6). URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02028858/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2008	E1
30	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Paclitaxel and Carboplatin With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III, IV, or Recurrent Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01586892/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2014	E1
31	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01557133/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2016	A1
32	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pembrolizumab in Addition to Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914612 . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01931297/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2019	A1
33	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), A Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01945440/full , [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2019	A1
34	Ninomiya, T., Yamagami, W., Susumu, N., Makabe, T., Sakai, K. et al. Retrospective Analysis on the Feasibility and Efficacy of Docetaxel-Cisplatin Therapy for Recurrent Endometrial Cancer. <i>Anticancer Res</i> 2016; 36(4): 1751-8.	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

35	Nomura, H., Aoki, D., Michimae, H., Mizuno, M., Nakai, H. et al. A randomized phase III trial of docetaxel plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin compared with doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at high risk of recurrence: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2043). Journal of Clinical Oncology 2017; 35(15).	A1
36	Nomura, H., Aoki, D., Takahashi, F., Katsumata, N., Watanabe, Y. et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol 2011; 22(3): 636-642.	A1
37	Oza, A. M., Pignata, S., Poveda, A., McCormack, M., Clamp, A. et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2015; 33(31): 3576-3582.	E1
38	Oza, A. M., Poveda, A., Clamp, A. R., Pignata, S., Scambia, G. et al. A randomized phase II (RP2) trial of ridaforolimus (R) compared with progestin (P) or chemotherapy (C) in female adult patients with advanced endometrial carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2011; 29(15).	E1
39	Pectasides, D., Xiros, N., Papaxoinis, G., Pectasides, E., Sykietis, C. et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. Gynecol Oncol 2008; 109(2): 250-4.	E1
40	Pietrzak, K., Zielinski, J., Borowiak, J., Drabik, M., Kaminska, I. et al. Assessment of chemotherapy results in advanced and recurring endometrial cancer. Giornale Italiano di Oncologia 1995; 15(1): 61-64.	E1
41	Seski, J. C., Edwards, C. L., Herson, J., Rutledge, F. N. Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. Obstetrics and Gynecology 1982; 59(2): 225-228.	E1
42	Souza, R. P., Soares, G. P., Lage, L. V., Fanelli, M. F., Sanches, S. M. et al. The role of platinum rechallenge as second line chemotherapy for metastatic endometrial carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2016; 34.	A1
43	Thigpen, J. T., Blessing, J. A., Lagasse, L. D., DiSaia, P. J., Homesley, H. D. Phase II trial of cisplatin as second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol 1984; 7(3): 253-6.	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

44	Thigpen, J. T., Brady, M. F., Alvarez, R. D., Adelson, M. D., Homesley, H. D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17(6): 1736-44.	E1
45	Thigpen, J. T., Brady, M. F., Homesley, H. D., Malfetano, J., DuBeshter, B. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004; 22(19): 3902-8.	E1
46	Ueda, Y., Miyake, T., Egawa-Takata, T., Miyatake, T., Matsuzaki, S. et al. Second-line chemotherapy for advanced or recurrent endometrial carcinoma previously treated with paclitaxel and carboplatin, with or without epirubicin. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67(4): 829-35.	E2
47	Vandenput, I., Vergote, I., Leunen, K., Berteloot, P., Neven, P. et al. Leuven dose-dense paclitaxel/carboplatin regimen in patients with primary advanced or recurrent endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(6): 1147-51.	E2
48	Vandenput, I., Vergote, I., Neven, P., Amant, F. Weekly paclitaxel-carboplatin regimen in patients with primary advanced or recurrent endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2012; 22(4): 617-22.	E2
49	Vergote, I., Hamilton, E. P., Romero, I., Guerra, E. M., Buscema, J. et al. SIENDO/ENGOT-EN5: A randomized phase III trial of maintenance with selinexor/placebo after combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15).	A1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-156 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	RegisterID	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT03602859	A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602859	E1
2	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817633	E2
3	NCT03981796	A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981796	E1
4	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04779151	E2
5	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544995	E1
6	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723955	E2
7	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308942	E1
8	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581824	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

9	NCT04681469	Induction and Maintenance Treatment With PARP Inhibitor and Immunotherapy in HPV-negative HNSCC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681469	E1
10	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	E1
11	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor TSR-022 and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139902	E1
12	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409002	E1
13	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584255	E1
14	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493060	E1
15	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701307	E1
16	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04673448	E2
17	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068753	E1
18	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM5)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200	E1
19	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739710	E1
20	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651206	E2
21	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313504	E1
22	NCT04655976	Study of Cobolimab in Combination With Dostarlimab and Docetaxel in Advanced NSCLC Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655976	E1
23	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446351	E2
24	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250832	E2
25	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715284	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

26	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955471	E2
27	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679064	E1
28	NCT03680508	TSR-022 (Anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Liver Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680508	E1

Tabelle 4-157 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
29	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	E2
30	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive fo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
31	2020-000146-33	Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E1
32	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1
33	2020-003433-37	A Randomized, Open-Label Phase 2/3 Study Comparing Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37	E1
34	2020-002327-11	A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

35	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	E1
36	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	E1
37	2018-002155-15	A randomized, open label, phase II trial of Anti-PD1, TSR-042, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002155-15	E1
38	2020-002766-14	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
39	2019-001576-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11	E1
40	2018-000413-20	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-muc	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	E2
41	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41	E1

Tabelle 4-158 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
42	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	E2
43	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1

44	NCT03602859	A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859	E1
45	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
46	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02817633	E2
47	2019-001576-11	A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11	E1
48	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	E2
49	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	A3
50	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	A3
51	NCT03574779	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants With Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779	E1
52	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04779151	E2
53	2020-002766-14	Combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
54	2020-002359-39	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Participants With Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	A3
55	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995	E1
56	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723955	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

57	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308942	E1
58	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581824	E1
59	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01042379	E1
60	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor TSR-022 and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139902	E1
61	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002	E1
62	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584255	E1
63	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060	E1
64	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04701307	E1
65	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04673448	E2
66	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753	E1
67	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM5)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	E1
68	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739710	E1
69	NCT04774419	Radiation and TSR-042 in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04774419	E1
70	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206	E2
71	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504	E1
72	NCT04655976	Study of Cobolimab in Combination With Dostarlimab and Docetaxel in Advanced NSCLC Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655976	E1
73	NCT04165772	Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Rectal Adenocarcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165772	E1
74	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338	E2

75	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785	E2
76	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446351	E2
77	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250832	E2
78	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715284	E5
79	NCT04274023	Study on TSR-042 in Advanced Clear Cell Sarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04274023	E1
80	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471	E2
81	2020-000146-33	Trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E1
82	NCT03680508	TSR-022 (Anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Liver Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680508	E1
83	NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833479	E1
84	NCT03955978	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955978	E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach dem zu bewertenden Wirkstoff:

Tabelle 4-159 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT03602859	A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602859	E1
2	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817633	E2
3	NCT03981796	A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981796	E1
4	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04779151	E2
5	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544995	E1
6	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723955	E2
7	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308942	E1
8	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581824	E1
9	NCT04681469	Induction and Maintenance Treatment With PARP Inhibitor and Immunotherapy in HPV-negative HNSCC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681469	E1
10	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	E1
11	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor TSR-022 and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139902	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

12	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409002	E1
13	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584255	E1
14	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493060	E1
15	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701307	E1
16	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04673448	E2
17	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068753	E1
18	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM5)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200	E1
19	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739710	E1
20	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651206	E2
21	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313504	E1
22	NCT04655976	Study of Cobolimab in Combination With Dostarlimab and Docetaxel in Advanced NSCLC Participants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655976	E1
23	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446351	E2
24	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250832	E2
25	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955471	E2
26	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679064	E1
27	NCT03680508	TSR-022 (Anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Liver Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680508	E1

Tabelle 4-160 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
28	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	E2
29	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive fo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
30	2020-000146-33	Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E1
31	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1
32	2020-003433-37	A Randomized, Open-Label Phase 2/3 Study Comparing Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37	E1
33	2020-002327-11	A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	E1
34	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	E1
35	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	E1
36	2018-002155-15	A randomized, open label, phase II trial of Anti-PD1, TSR-042, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002155-15	E1
37	2020-002766-14	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
38	2019-001576-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

39	2018-000413-20	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-muc	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	E2
40	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41	E1

Tabelle 4-161 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
41	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	E2
42	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	E1
43	NCT03602859	A Phase 3 Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859	E1
44	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with a dvanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	E1
45	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02817633	E2
46	2019-001576-11	A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of a dvanced endometrial cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11	E1
47	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

48	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	A3
49	2018-000413-20	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	A3
50	NCT03574779	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants With Recurrent Ovarian Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779	E1
51	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04779151	E2
52	2020-002766-14	Combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	E2
53	2020-002359-39	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Participants With Solid Tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	A3
54	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995	E1
55	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723955	E2
56	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308942	E1
57	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581824	E1
58	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01042379	E1
59	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor TSR-022 and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139902	E1
60	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002	E1
61	NCT04584255	Niraparib + TSR042 In BRCA Mutated Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584255	E1
62	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

63	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04701307	E1
64	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04673448	E2
65	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753	E1
66	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM5)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	E1
67	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739710	E1
68	NCT04774419	Radiation and TSR-042 in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04774419	E1
69	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206	E2
70	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504	E1
71	NCT04655976	Study of Cobolimab in Combination With Dostarlimab and Docetaxel in Advanced NSCLC Participants	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655976	E1
72	NCT04165772	Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Rectal Adenocarcinoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165772	E1
73	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338	E2
74	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785	E2
75	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446351	E2
76	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250832	E2
77	NCT04274023	Group, Italian Sarcoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04274023	E1
78	NCT03955471	Tesaro, Inc.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471	E2
79	2020-000146-33	CUORE, FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	E1
80	NCT03680508	Hawaii, University of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680508	E1
81	NCT03833479	Ovario, Grupo Español de Investigación en Cáncer de	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833479	E1
82	NCT03955978	Medicine, Washington University School of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955978	E1

Suche nach der ZVT:

ID	Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer	NCT03276013	E2 - Intervention
2	Megestrol Acetate Plus LNG-IUS in Young Women With Early Endometrial Cancer	NCT03241914	E1 - Population
3	Lenvatinib in Second Line Endometrial Carcinoma	NCT03005015	A1 - Studie abgebrochen, ohne Ergebnisse
4	Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer	NCT04269200	E1 - Population
5	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 MK-7902-001)	NCT03884101	E1 - Population
6	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention KEYNOTE-775)	NCT03517449	A1 - Studie laufend, ohne Ergebnisse
7	Does Cediranib With Paclitaxel, or Cediranib and Olaparib, Treat Advanced Endometrial Cancer Better Than Paclitaxel?	NCT03570437	E2 - Intervention
8	Adjuvant Sequential & Concurrent CarboTaxol + Radiotherapy for High Risk Endometrial Cancer	NCT03935256	E2 - Intervention
9	A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer	NCT03981796	A1 - Studie laufend, ohne Ergebnisse
10	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT03503786	A1 - Studie laufend, ohne Ergebnisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

11	Carboplatin-Paclitaxel ± Bevacizumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Endometrial Cancer	NCT01770171	A1 - Studienstatus unbekannt, ohne Ergebnisse
12	The Efficacy and Safety of the Postoperative Adjuvant Treatment in Patients With High-risk Stage I Endometrial Carcinoma	NCT01820858	E1 - Population
13	Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent, Stage III, or Stage IV Primary Endometrial Cancer	NCT00470067	E2 - Intervention
14	Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers	NCT02269293	E2 - Intervention
15	Doxorubicin, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Primary Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00006377	E2 - Intervention
16	Evaluation of Carboplatin/Paclitaxel With and Without Trastuzumab (Herceptin) in Uterine Serous Cancer	NCT01367002	E1 - Population
17	Liposome-Encapsulated Doxorubicin Citrate and Carboplatin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Recurrent Endometrial Cancer	NCT01100359	E2 - Intervention
18	Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Chemotherapy in Endometrial Cancer	NCT03189446	E2 - Intervention
19	Megestrol Acetate With or Without Pterostilbene in Treating Patients With Endometrial Cancer Undergoing Hysterectomy	NCT03671811	E1 - Population
20	Evaluation of Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab in the Treatment of Advanced Stage Endometrial Carcinoma	NCT00513786	E2 - Intervention
21	Doxorubicin Hydrochloride, Cisplatin, and Paclitaxel or Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00063999	E1 - Population
22	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ABTL0812	NCT03366480	E2 - Intervention
23	END-1: First Line Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma With Carboplatin and Liposomal Doxorubicin	NCT00401635	E1 - Population
24	Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With High-Risk Endometrial Cancer	NCT01041027	E2 - Intervention
25	Trial of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Bevacizumab, in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Endometrial Cancer	NCT00879359	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

26	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (MK-3475-B21 KEYNOTE-B21 ENGOT-en11 GOG-3053)	NCT04634877	E1 - Population
27	Surgery Plus Medroxyprogesterone in Preventing Endometrial Cancer	NCT00003179	E1 - Population
28	The Study of Oral Steroid Sulphatase Inhibitor BN83495 Versus Megestrol Acetate(MA) in Women With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00910091	E1 - Population (unklar ob Patienten eine First-Line Therapie erhalten haben)
29	Treatment With Medroxyprogesterone Acetate Plus LNG-IUS in Young Women With Early Stage Endometrial Cancer	NCT01594879	E2 - Intervention
30	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer	NCT03932409	E2 - Intervention
31	Clinical Trial of Ridaforolimus Compared to Progestin or Chemotherapy for Advanced Endometrial Carcinoma (MK-8669-007 AM6)	NCT00739830	E1 - Population
32	Carboplatin, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III/IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00258362	E2 - Intervention
33	Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00005861	E1 - Population
34	Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend	NCT03603184	E1 - Population
35	Combination Chemotherapy Compared With Hormone Therapy in Treating Patients With Recurrent, Stage III, or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00016341	E1 - Population
36	Chemotherapy With Whole Body Hyperthermia to Treat Resistant Breast, Endometrial, Cervical and Ovarian Cancers	NCT00178802	E2 - Intervention
37	Enzalutamide, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer	NCT02684227	E2 - Intervention
38	Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Chemotherapy in Patients With Endometrioid Cancer	NCT00542490	E2 - Intervention
39	Everolimus and Letrozole or Hormonal Therapy to Treat Endometrial Cancer	NCT02228681	E2 - Intervention
40	The UPPROACH (Upfront Intensity Modulated Proton Beam Therapy) Approach	NCT04527900	E2 - Intervention

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

41	Chemotherapy or Observation in Stage I-II Intermediate or High Risk Endometrial Cancer	NCT01244789	E1 - Population
42	Combination Chemotherapy With Nintedanib Placebo in Endometrial Cancer	NCT02730416	E1 - Population
43	Safety Study of XL147 (SAR245408), in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Adults With Solid Tumors	NCT00756847	E2 - Intervention
44	Fertility-sparing Management Using High-dose Oral Progestin in Young Women With Endometrial Cancer	NCT03567655	E1 - Population
45	S9720 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Endometrial Cancer	NCT00003127	E2 - Intervention
46	Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Women's Cancers	NCT01237067	E2 - Intervention
47	Randomized Trial of Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Endometrial Cancer	NCT00411138	E1 - Population
48	Megestrol Acetate Plus Rosuvastatin in Young Women With Early Endometrial Carcinoma	NCT04491643	E1 - Population
49	A Phase II Trial of Adjuvant Radiotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With High-risk Endometrial Cancer	NCT01918124	E2 - Intervention
50	S9630, Medroxyprogesterone in Treating Women With Breast Cancer	NCT00002920	E2 - Intervention
51	Doxorubicin and Cisplatin With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced, Metastatic, and/or Relapsed Endometrial Cancer	NCT00052312	A1 - keine Ergebnisse berichtet
52	A Study of Various Treatments in Serous or p53 Abnormal Endometrial Cancer	NCT04159155	E1 - Population
53	Megestrol in Treating Patients With Endometrial Neoplasia or Endometrial Hyperplasia	NCT00503581	E1 - Population
54	An Endometrial Cancer Study for Women With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer	NCT03077698	E2 - Intervention
55	Temsirolimus With or Without Megestrol Acetate and Tamoxifen Citrate in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00729586	E2 - Intervention
56	Combination Chemotherapy With or Without G-CSF in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00003691	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

57	Docetaxel Plus Carboplatin in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT00003560	E2 - Intervention
58	Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002)	NCT02584478	E2 - Intervention
59	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer	NCT02549209	E2 - Intervention
60	Carboplatin/Taxol/Ridaforolimus in Endometrial, Ovarian and Solids	NCT01256268	E2 - Intervention
61	Mirena® ± Metformin as Fertility-preserving Treatment for Young Asian Women With Early Endometrial Cancer	NCT02990728	E1 - Population
62	Hormone Therapy in Preventing Endometrial Cancer in Patients With a Genetic Risk For Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer	NCT00033358	E1 - Population
63	Radiation Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Endometrial Cancer	NCT00002493	E1 - Population
64	Weekly Paclitaxel/Carboplatin With Neupogen in Gynaecological Cancers	NCT01523678	E2 - Intervention
65	Dose Finding Study Of PF-05212384 With Paclitaxel And Carboplatin In Patients With Advanced Solid Tumor	NCT02069158	E2 - Intervention
66	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and/or Pembrolizumab	NCT04652076	A1 - Studie noch nicht rekrutierend
67	Pelvic IMRT With Tomotherapy in Post-Hysterectomy Endometrial Cancer Patients	NCT00334321	E1 - Population
68	High-Dose Megestrol in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Endometrial Cancer, or Mesothelioma	NCT00002465	E1 - Population (heterogen) /A1 keine Ergebnisse berichtet
69	Modality of Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Stage III Endometrial Cancer	NCT04453904	E1 - Population
70	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated, Newly Diagnosed Epithelial Tumors	NCT00004082	E1 - Population
71	A Study of Combination of Temsirolimus (Torisel®) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD, Doxil®/Caelyx®) in Advanced or Recurrent Breast, Endometrial and Ovarian Cancer	NCT00982631	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

72	Virexxa (Sodium Cridanimod) w/Progestin Therapy in Pts w/Progesterone Receptor Neg Recurrent/Persistent Endometrial CA	NCT02064725	E2 - Intervention
73	Open-label Phase 1b Study of ARQ092 in Combination With Anastrozole	NCT02476955	E2 - Intervention
74	Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab	NCT02914470	E2 - Intervention
75	A Phase 2 Feasibility Study of Abraxane and Carboplatin in Epithelial Neoplasms of the Uterus	NCT02744898	E2 - Intervention
76	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab in Early Stage, High Grade Obesity-driven Endometrial Cancer	NCT03694834	E2 - Intervention
77	Chemotherapy in Treating Patients With Sarcoma of the Uterus	NCT00005643	E1 - Population
78	Liposomal Doxorubicin and Carboplatin in Treating Patients With Gynecologic Cancer	NCT00032162	E2 - Intervention
79	Effects of STM 434 Alone or in Combination With Liposomal Doxorubicin in Patients With Ovarian Cancer or Other Advanced Solid Tumors	NCT02262455	E2 - Intervention
80	Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma Using Megestrol Acetate	NCT00483327	E1 - Population
81	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma	NCT02630823	E2 - Intervention
82	Megestrol Acetate or Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Treating Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer	NCT01943058	E1 - Population
83	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Endometrial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Sarcoma of the Female Reproductive Tract	NCT00003334	E2 - Intervention
84	Paclitaxel and Carboplatin With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III, IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT02065687	E1 - Population
85	Intensity-Modulated Radiation Therapy, Cisplatin, and Bevacizumab Followed by Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Endometrial Cancer	NCT01005329	E1 - Population
86	Evaluation of Quality of Life Outcomes in Women Undergoing Multimodality Treatment for Advanced Stage Endometrial Carcinoma	NCT04743999	E1 - Population
87	Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab or Paclitaxel, Carboplatin, and Temsirolimus or Ixabepilone, Carboplatin, and Bevacizumab in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00977574	E2 - Intervention

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

88	Antitumoral Activity and Safety of AEZS-108 in Women With LHRH Receptor Positive Gynecological Tumors	NCT00569257	E2 - Intervention
89	Efficacy Study of Chemotherapy Followed by Radiation Therapy to Treat Endometrial Cancer	NCT01461746	E1 - Population
90	Whole Body Hyperthermia Combined With Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Breast, Ovarian, Endometrial, or Cervical Cancer	NCT00003135	E2 - Intervention
91	Pyridoxine in Preventing Hand-Foot Syndrome in Patients Who Are Receiving Liposomal Doxorubicin for Cancer	NCT00245050	E1 - Population
92	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT03914612	A1 - Studie rekrutierend, keine Ergebnisse berichtet
93	Endometrial Cancer - LOHP Alone and With 5FU	NCT00612495	E2 - Intervention
94	Programmed Death-1(PD-1) Inhibitor Combined With Progesterone Treatment in Endometrial Cancer	NCT04046185	E1 - Population
95	Clinical Effects of Metformin on Fertility-sparing Treatment for Early Endometrial Cancer	NCT04792749	E1 - Population
96	Intraperitoneal Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Stage III-IV Endometrial Cancer	NCT00575952	E2 - Intervention
97	Value of LNG-IUS as Fertility-preserving Treatment of EAH and EC	NCT03463252	E1 - Population
98	Dasatinib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT01440998	E2 - Intervention
99	Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma	NCT00002641	E2 - Intervention
100	Dendritic Cells for Immunotherapy of Metastatic Endometrial Cancer Patients	NCT04212377	E2 - Intervention
101	Effect of Fertility-sparing Therapy of Early Endometrial Cancer	NCT03538704	E1 - Population
102	Veliparib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery and Liver or Kidney Dysfunction	NCT01366144	E2 - Intervention
103	Temsirolimus, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	NCT00408655	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

104	Carboplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Stereotactic Body Radiation Therapy in Gynecological Cancer	NCT01652794	E2 - Intervention
105	Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk Endometrial Cancer	NCT00005583	E2 - Intervention
106	Whole-Abdominal Radiation Therapy and Cisplatin in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer That Has Been Removed by Surgery	NCT00448643	E1 - Population
107	Medroxyprogesterone Acetate With or Without Entinostat Before Surgery in Treating Patients With Endometrioid Endometrial Cancer	NCT03018249	E1 - Population
108	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Carboplatin, Veliparib, and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer	NCT01459380	E2 - Intervention
109	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared to Docetaxel, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Carcinoma (Cancer)	NCT00085358	E2 - Intervention
110	First-Line Treatment of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Participants With Stage III-IV Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	NCT01097746	E1 - Population
111	Paclitaxel, Bevacizumab And Adjuvant Intraperitoneal Carboplatin in Treating Patients Who Had Initial Debulking Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	NCT00079430	E2 - Intervention
112	Medroxyprogesterone in Treating Patients With Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Corpus	NCT00064025	E1 - Population
113	Erlotinib Plus Carboplatin and Paclitaxel in Ovarian Carcinoma	NCT00059787	E1 - Population
114	Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	NCT00565851	E2 - Intervention
115	Polyglutamate Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Ovarian Epithelial, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	NCT00060359	E1 - Population
116	Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, and Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT00989651	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

117	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	NCT00262847	E1 - Population
118	Paclitaxel and Carboplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer	NCT01167712	E1 - Population
119	The Effect of Neoadjuvant DMPA on Glandular Cellularity in Women Awaiting Hysterectomy	NCT02335203	E1 - Population
120	Ruxolitinib Phosphate, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT02713386	E2 - Intervention
121	EGEN-001 and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer	NCT01489371	E2 - Intervention
122	Intraperitoneal Bortezomib and Carboplatin in Treating Patients With Persistent or Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer	NCT01074411	E2 - Intervention
123	Belinostat and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer That Did Not Respond to Carboplatin or Cisplatin	NCT00993616	E2 - Intervention
124	TLR8 Agonist VTX-2337 and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride or Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Peritoneal Cavity Cancer	NCT01294293	E2 - Intervention
125	A Study Combining the Pposertib (M3814) Pill With Standard Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer With an Expansion in High Grade Serous Ovarian Cancer and Low Grade Serous Ovarian Cancer	NCT04092270	E2 - Intervention
126	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT02839707	E1 - Population
127	Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00006011	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

128	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT02446600	E1 - Population
129	PIPAC for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Ovarian, Uterine, Appendiceal, Colorectal, or Gastric Cancer	NCT04329494	E1 - Population
130	Bevacizumab and Intravenous or Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer	NCT00951496	E1 - Population
131	Megestrol Acetate Compared With Megestrol Acetate and Metformin to Prevent Endometrial Cancer	NCT04576104	E1 - Population
132	Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III Ovarian Cancer	NCT00004221	E1 - Population
133	Surgery With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Lung Metastases From Soft Tissue Sarcoma	NCT00002764	E1 - Population
134	Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu	NCT00004074	E1 - Population
135	MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer	NCT02364713	E1 - Population
136	Comparison of Standard of Care Treatment With a Triplet Combination of Targeted Immunotherapeutic Agents	NCT04739800	E1 - Population
137	Metformin and Chemotherapy in Treating Patients With Stage III-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT02122185	E1 - Population
138	A Phase II Evaluation of Docetaxel and Carboplatin Followed by Tumor Volume Directed Pelvic Irradiation	NCT00285415	E1 - Population
139	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer	NCT00942357	E1 - Population
140	Study Escalating Doses of PM01183 in Combination With Fixed Doxorubicin in Patients With Specific Advanced Unresectable Solid Tumors	NCT01970540	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

141	Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	NCT02502266	E1 - Population
142	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00005830	E1 - Population
143	Granisetron, Aprepitant, and Dexamethasone in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy for Stage II, III, or IV Ovarian Cancer	NCT01275664	E1 - Population
144	A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors	NCT03076372	E1 - Population
EUCTR			
145	A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma	2008-000634-53	E1 - Population
146	A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r	2004-005181-20	E1 - Population
147	A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ov	2018-000366-11	E1 - Population
148	A Phase II, Open-Label, Multicenter Feasibility Study of Pazopanib, Carboplatin, and Paclitaxel in Women with Previously Untreated, Advanced Gynaecological Tumors	2007-002918-19	E2 - Intervention
149	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne	2020-000172-38	E2 - Intervention
150	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial of Neoadjuvant Carboplatin and Paclitaxel, With or Without Debio 1143 in Patients With Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer	2015-005137-42	E1 - Population
151	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First-Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep	2018-001973-25	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

152	A multicentre, open-label, three-arm randomised Phase II trial assessing the safety and efficacy of the HSP90 inhibitor Ganetespib in combination with Carboplatin followed by maintenance treatment	2017-004058-40	E2 - Intervention
153	Phase 3 Multicenter, Randomized Study of Rucaparib versus Chemotherapy in Patients with Relapsed, BRCA-Mutant, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	2016-000816-14	E1 - Population
154	A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium	2013-002109-73	E1 - Population
155	A phase II international multicentre randomised open label study of oral steroid sulphatase inhibitor BN83495 versus megestrol acetate (MA) in women with advanced or recurrent endometrial cancer	2009-010613-68	E1 - Population
156	Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu	2016-004850-14	E1 - Population
157	A phase II multicenter, open-label, single arm trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer	2018-000843-14	E2 - Intervention
158	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC)	2017-002824-26	E2 - Intervention
159	A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of	2014-003438-20	E1 - Population
160	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Base	2015-000952-11	E1 - Population
161	A randomized, open-label, three-arm, multi-center Phase II clinical trial evaluating effect of addition of DCVAC/OvCa to first line standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in women with	2013-001322-26	E1 - Population
162	A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 2 Trial of SGI-110 and Carboplatin in Subjects with Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer	2012-001576-12	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

163	A randomized, open-label, multicentric phase II trial of PEMBROLIZUMAB (Ketruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amenable	2016-004163-39	E1 - Population
164	A 3-Arm Randomised Phase II Evaluation of Cediranib in Combination with Weekly Paclitaxel or Olaparib Versus Weekly Paclitaxel Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Endometria	2016-004617-28	E2 - Intervention
165	A Phase 3 Study of Safety and Efficacy of Karenitecin Versus Topotecan Administered for 5 Consecutive Days Every 3 Weeks in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer	2006-006950-81	E1 - Population
166	A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without	2019-004112-60	E1 - Population
167	A phase II Trial of postoperative chemotherapy or no further treatment for patients with node-negative stage I-II intermediate or high risk endometrial cancer	2010-023081-52	E1 - Population
168	An international multi-centre randomised phase II study to assess the efficacy of TAK228 in combination with intravenous weekly paclitaxel compared with weekly paclitaxel alone in women with advanced	2016-000065-23	E2 - Intervention
169	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced	2019-001576-11	A1 - Studie laufend ohne berichtete Ergebnisse
170	A phase I/ II, open label study to assess the efficacy and safety of ABTL0812 in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced endometrial cancer or squamous NSCLC	2016-001352-21	E1 - Population
171	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP	2018-003009-24	E1 - Population
172	A randomized, open-label, parallel group, multi-center Phase II clinical trial evaluating effect of addition of DCVAC/OvCa to standard chemotherapy (carboplatin and gemcitabine) in women with relapsed	2013-001323-38	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

173	A randomised placebo-controlled trial of saracatinib (AZD0530) plus weekly paclitaxel in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer	2009-017171-13	E1 - Population
174	Evaluation of the effects of non pegylated liposomal doxorubicin MYOCET on the reduction of skin and cardiac toxicity in platinum resistant ovarian and endometrial cancer patients . A phase I	2005-002540-26	E1 - Population
175	Antitumoral activity and safety of AEZS-108 (AN-152), a LHRH agonist linked doxorubicin, in women with LHRH receptor positive gynecological tumors	2007-002663-26	E1 - Population
176	A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Comple	2013-001211-75	E1 - Population
177	A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis®) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)	2008-002326-11	E1 - Population
178	A Phase II Study of Sodium Cridanimod in Conjunction with Progestin Therapy in Patients with Progesterone Receptor Negative Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma	2014-001434-29	E1 - Population
179	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following	2013-001551-13	E1 - Population
180	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A	2017-004387-35	A1 - Studie laufend ohne berichtete Ergebnisse
181	Rucaparib MAintenance after Bevacizumab Maintenance following Carboplatin based first line chemotherapy in Ovarian Cancer patients	2019-000399-41	E1 - Population
182	A randomized trial of adjuvant treatment with radiation plus chemotherapy versus radiation alone in high-risk endometrial carcinoma NSGO-EC-9501 Amendment 2	2004-002429-37	E1 - Population
183	A Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer	2011-003301-16	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

184	A Randomised Phase III Trial Comparing Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy with Pelvic Radiation Alone in High Risk and Advanced Stage Endometrial Carcinoma	2007-004917-33	E1 - Population
185	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Maintenance with Selinexor/ Placebo After Combination Chemotherapy for Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	2017-000607-25	E1 - Population
186	BGOG-OV5:Phase II study of weekly Paclitaxel/Carboplatin in combination with prophylactic G-CSF in the treatment of gynaecological cancers	2010-022482-95	E2 - Intervention
187	Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC-I)	2006-003466-34	E1 - Population
188	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec	2019-002662-12	E1 - Population
189	An open-label, randomised, phase II trial of ruCaparib combined with Nivolumab +/- Ipilimumab to augment response in homologous repair deficient patients with relapsed Ovarian, primary peritoneal a	2017-004780-13	E1 - Population
190	A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed non-Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Pa	2017-002767-17	E1 - Population
191	An exploratory study: Dendritic cells for immunotherapy of metastatic endometrial cancer patients	2018-004467-31	E1 - Population
192	Phase II and Pharmacological Study with Wee-1 Inhibitor AZD1775 Combined with Carboplatin in Patients with p53 Mutated Epithelial Ovarian Cancer that Show Early Relapse (< 3 months) or Progressio	2010-019106-16	E1 - Population
193	AtTEND: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with a dvanced/r	2018-001072-37	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

194	A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Study comparing Chemo-Immunotherapy (Paclitaxel-Carboplatin-Oregovomab) versus Chemotherapy (Paclitaxel-Carboplatin-Placebo) in Pat	2020-002270-26	E1 - Population
195	Clinical trial PHASE I-II of LEDC (Liposomal Encapsulated Doxorubicin Cytate, Myocet®) + CARBOPLATIN IN EPITHELIAL gynecological CANCER	2012-003173-25	E1 - Population
196	Clinical efficacy and cell mobilization activity of pegfilgrastim in patients with gynaecological malignancies in therapy with topotecan	2007-006069-34	E2 - Intervention
197	A phase Ib study of combination of temsirolimus (Torisel®) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD, Doxil®/ Caelyx®) in advanced or recurrent breast, endometrial and ovarian cancer	2009-010290-21	E2 - Intervention
198	Phase-II study of olaparib as maintenance therapy after response to trabectedin pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma	2017-003183-13	E1 - Population
199	A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxorubicin	2013-000762-11	E1 - Population
200	Phase II multicenter trial of the Austrian AGO of the combination of liposomal Doxorubicin (Myocet®) and Carboplatin in primary advanced or metastatic and recurrent endometrial cancer	2007-004060-40	E1 - Population
201	A Phase IIa study investigating the efficacy and safety of the c-Jun-N-Terminal Kinase (JNK) inhibitor PGL5001 versus placebo administered for up to 5 months with concomitant administration of depo	2012-001219-22	E2 - Intervention
202	A randomised controlled trial to compare the effect of micronized progesterone and Medroxyprogesterone Acetate on the vascular elasticity, lipid profile and coagulation cascade of women with premenstrual syndrome	2012-004511-30	E1 - Population
WHO ICTRP			
203	A randomized trial of adjuvant treatment with radiation plus chemotherapy versus radiation alone in high-risk endometrial carcinoma NSGO-EC-9501 Amendment 2.	EUCTR2004-002429-37-SE	E1 - Population
204	Radiation Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Endometrial Cancer	NCT00002493	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

205	Amifostine in Treating Women With Ovarian, Peritoneal, Cervical, Fallopian Tube, Uterine, or Endometrial Cancer	NCT00003624	E2 - Intervention
206	Combination Chemotherapy With or Without G-CSF in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00003691	E2 - Intervention
207	Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk Endometrial Cancer	NCT00005583	E2 - Intervention
208	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00005830	E2 - Intervention
209	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00005840	E2 - Intervention
210	Combination Chemotherapy Compared With Hormone Therapy in Treating Patients With Recurrent, Stage III, or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00016341	E1 - Population
211	Doxorubicin and Cisplatin With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced, Metastatic, and/or Relapsed Endometrial Cancer	NCT00052312	A1 - keine Ergebnisse berichtet
212	Endometrial Cancer - LOHP Alone and With 5FU	NCT00612495	E2 - Intervention
213	Whole-Abdominal Radiation Therapy and Cisplatin in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer That Has Been Removed by Surgery	NCT00448643	E1 - Population
214	Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Endometrial Cancer	NCT00006011	E1 - Population
215	Gemcitabine and Cisplatin for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00388154	E2 - Intervention
216	Intraperitoneal Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Stage III-IV Endometrial Cancer	NCT00575952	E2 - Intervention
217	Feasibility Trial of Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma	NCT00582205	E1 - Population
218	Efficacy Study of Chemotherapy Followed by Radiation Therapy to Treat Endometrial Cancer	NCT01461746	E1 - Population
219	Efficacy Study of Chemotherapy to Treat Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT01461759	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

220	A phase II randomized study of DP(Docetaxel+Cisplatin),DJ(Docetaxel+Carboplatin),and TJ(Paclitaxel+Carboplatin) in patients with advanced and recurrent endometrial carcinoma	JPRN-C000000170	A1 - unvollständige Studieninformationen (RECIST-Methodik)
221	A randomized phase III trial of AP(Doxorubicin+Cisplatin) versus DP(Docetaxel+Cisplatin), TC(Paclitaxel+Carboplatin) as adjuvant chemotherapy in patients with high risk group of endometrial carcinoma	JPRN-UMIN000000522	E1 - Population
222	A pharmacogenomic study on cisplatin-induced nausea and vomiting.(TRIPLE Pharmacogenomics Study)	JPRN-UMIN000009335	E1 - Population
223	Phase II/II study of Adriamycin and Cisplatin versus Adriamycin for TC or DC resistant endometrial cancer	JPRN-UMIN000009459	A1 - keine Ergebnisse berichtet
224	Phase 1 and 2 study on Negative-balance isolated pelvic perfusion	JPRN-UMIN000012151	E1 - Population
225	A Phase II Study of Olanzapine, Palonosetron and Dexamethasone for nausea and vomiting induced by the highly emetic chemotherapy including Cisplatin	JPRN-UMIN000013482	E1 - Population
226	study with AZD1775 combined with carboplatin in patients with ovarian cancer. An extra group with additional safety and anti-tumor activity in patients with Ovarian Cancer, lung cancer, cervical and endometrial cancer.	EUCTR2010-019106-16-NL	E1 - Population
227	Randomised phase III trial comparing concurrent chemoradiation and adjuvant chemotherapy with pelvic radiation alone in high risk and advanced stage endometrial carcinoma: PORTEC-3	ACTRN12609000369224	E1 - Population
228	Comparison of Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Stage I or Stage II Endometrial Cancer	NCT00006027	E1 - Population
229	Doxorubicin Hydrochloride, Cisplatin, and Paclitaxel or Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00063999	E1 - Population
230	Adjuvant Radiation Therapy With Ifosfamide in Patients With Mixed Mesodermal Tumors of the Uterus	NCT00231842	E1 - Population
231	Intensity-Modulated Radiation Therapy to the Pelvis With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Endometrial Cancer or Cervical Cancer That Has Been Removed By Surgery	NCT00331760	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

232	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer	NCT00942357	E1 - Population
233	Intensity-Modulated Radiation Therapy, Cisplatin, and Bevacizumab Followed by Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Endometrial Cancer	NCT01005329	E1 - Population
234	A Phase II Trial of Adjuvant Radiotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With High-risk Endometrial Cancer	NCT01918124	E1 - Population
235	Clinical Trial of Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy	NCT02349958	E2 - Intervention
236	Study of COTI-2 as Monotherapy or Combination Therapy for the Treatment of Malignancies	NCT02433626	E2 - Intervention
237	A Phase 1/2 Study of INCB001158 in Combination With Chemotherapy in Subjects With Solid Tumors	NCT03314935	E2 - Intervention
238	A Study of Various Treatments in Serous or p53 Abnormal Endometrial Cancer	NCT04159155	E1 - Population
239	A clinical study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of INCB001158 in combination with chemotherapy in subjects with advanced or metastatic solid tumors.	EUCTR2017-002904-29-GB	E1 - Population
240	Radiation Therapy With or Without Cisplatin in Treating Patients With Recurrent Endometrial Cancer	NCT00492778	E1 - Population
241	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, BAY 1895344, to the Usual Chemotherapy Treatment (Cisplatin, or Cisplatin and Gemcitabine) for Advanced Solid Tumors With Emphasis on Urothelial Cancer	NCT04491942	E1 - Population
242	PIPAC for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Ovarian, Uterine, Appendiceal, Colorectal, or Gastric Cancer	NCT04329494	E1 - Population
243	Trial of Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients With Primary and Secondary Peritoneal Cancers	NCT03604653	E1 - Population
244	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

245	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (MK-3475-B21 / KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053)	NCT04634877	E1 - Population
246	Randomised Phase III Trial Comparing Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy with Pelvic Radiation Alone in High Risk and Advanced Stage Endometrial Carcinoma: PORTEC-3.	NTR729	E1 - Population
247	Evaluation of the effects of non pegylated liposomal doxorubicin MYOCET on the reduction of skin and cardiac toxicity in platinum resistant ovarian and endometrial cancer patients . A phase II study	EUCTR2005-002540-26-IT	E1 - Population
248	A phase Ib study of combination of temsirolimus (Torisel®) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD, Doxil®/ Caelyx®) in advanced or recurrent breast, endometrial and ovarian cancer	EUCTR2009-010290-21-NL	E2 - Intervention
249	Phase II multicenter trial of the Austrian AGO of the combination of liposomal Doxorubicin (Myocet®) and Carboplatin in primary advanced or metastatic and recurrent endometrial cancer - AGO 15	EUCTR2007-004060-40-AT	E2 - Intervention
250	Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma	NCT00002641	E1 - Population
251	Whole Body Hyperthermia Combined With Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Breast, Ovarian, Endometrial, or Cervical Cancer	NCT00003135	E1 - Population
252	Chemotherapy in Treating Patients With Sarcoma of the Uterus	NCT00005643	E1 - Population
253	Doxorubicin, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Primary Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00006377	E2 - Intervention
254	Antitumoral activity and safety of AEZS-108 (AN-152), a LHRH agonist linked doxorubicin, in women with LHRH receptor positive gynecological tumors - AEZS-108 in patients with LHRH receptor positive gynecological tumors	EUCTR2007-002663-26-DE	E1 - Population
255	Surgery With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Lung Metastases From Soft Tissue Sarcoma	NCT00002764	E1 - Population
256	Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00005861	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

257	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Endometrial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Sarcoma of the Female Reproductive Tract	NCT00003334	E2 - Intervention
258	Adjuvant Chemotherapy for Endometrial cancer Trial: A randomised phase II study of TEC, TAC and ddTC for endometrial carcinoma	JPRN-UMIN000008368	E1 - Population
259	A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin or chemotherapy in female adult patients with a dvanced endometrial carcinoma - Effect of ridaforolimus in Endometrial Carcinoma Version 1.3	EUCTR2008-000634-53-GB	E1 - Population
260	END-1: First Line Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma With Carboplatin and Liposomal Doxorubicin	NCT00401635	E1 - Population
261	Effects of STM 434 Alone or in Combination With Liposomal Doxorubicin in Patients With Ovarian Cancer or Other Advanced Solid Tumors	NCT02262455	E2 - Intervention
262	Liposomal Doxorubicin and Carboplatin in Treating Patients With Gynecologic Cancer	NCT00032162	E2 - Intervention
263	A randomized phase II trial of deforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin in female adult patients with a dvanced endometrial carcinoma following one line of chemotherapy	EUCTR2008-000634-53-DE	E1 - Population
264	Pyridoxine in Preventing Hand-Foot Syndrome in Patients Who Are Receiving Liposomal Doxorubicin for Cancer	NCT00245050	E2 - Intervention
265	A Study of Combination of Temsirolimus (Torisel®) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD, Doxil®/Caelyx®) in Advanced or Recurrent Breast, Endometrial and Ovarian Cancer	NCT00982631	E2 - Intervention
266	Lenvatinib in Second Line Endometrial Carcinoma	NCT03005015	E2 - Intervention
267	Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for a dvanced endometrial cancer	EUCTR2017-004387-35-ES	E2 - Intervention
268	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC)	EUCTR2017-002824-26-ES	E2 - Intervention
269	A randomized phase II study of TEC (Paclitaxel+Epirubicin+Carboplatin) therapy, TAC (Paclitaxel+Doxorubicin+Carboplatin)therapy, and ddTC (Dose-dense Paclitaxel+Carboplatin) therapy as a djuvant chemotherapy for the patients with intermediate or high risk group of endometrial carcinoma	JPRN-UMIN000008911	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

270	A study of Nintedanib compared to chemotherapy in patients with recurrent Clear Cell Carcinoma of the ovary or endometrium	ISRCTN50772895	E1 - Population
271	Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent, Stage III, or Stage IV Primary Endometrial Cancer	NCT00470067	E2 - Intervention
272	A phase II clinical trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer	EUCTR2018-000843-14-ES	E2 - Intervention
273	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN	EUCTR2019-002662-12-FR	E2 - Intervention
274	A randomized phase II trial of deforlimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin in female adult patients with advanced endometrial carcinoma following one line of chemotherapy	EUCTR2008-000634-53-CZ	E1 - Population
275	A Phase III Open Label, Randomized, 2 Arm Study of Ixabepilone Administered Every 21 Days Versus Paclitaxel Or Doxorubicin Administered Every 21 Days in Women with Advanced Endometrial Cancer Who Have Previously Been Treated with Chemotherapy	RBR-7spw98	E2 - Intervention
276	Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer	EUCTR2017-004387-35-FR	E2 - Intervention
277	NiCCC - A Randomised Phase II Study Of Nintedanib (BIBF1120) Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium	EUCTR2013-002109-73-GB	E1 - Population
278	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer	NCT03276013	E2 - Intervention
279	Clinical Trial of Ridaforlimus Compared to Progestin or Chemotherapy for Advanced Endometrial Carcinoma	CTRI/2009/091/000160	E1 - Population
280	A Phase III, Open Label, Randomized, 2 Arm Study of Ixabepilone Administered Every 21 Days Versus Paclitaxel or Doxorubicin Administered Every 21 Days in Women With Advanced Endometrial Cancer Who Have Previously Been Treated With Chemotherapy	PER-096-09	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

281	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775])	NCT03517449	A1 - Studie laufend, keine Ergebnisse berichtet
282	A Phase I/II, Open-Label, Multicenter, Two-Arm, Feasibility Study of Pazopanib, Carboplatin, and Paclitaxel in Women with Newly Diagnosed, Previously Untreated, Gynaecological Tumors	EUCTR2007-002918-19-DE	E2 - Intervention
283	Carboplatin-Paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer.	EUCTR2011-003301-16-IT	A1 - keine Ergebnisse berichtet
284	S9720 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Endometrial Cancer	NCT00003127	E2 - Intervention
285	Uterine Papillary Serous Cancer (UPSC) Trial	NCT00147680	E1 - Population
286	Temsirolimus, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	NCT00408655	E2 - Intervention
287	Safety Study of XL147 (SAR245408), in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Adults With Solid Tumors	NCT00756847	E2 - Intervention
288	Carboplatin-Paclitaxel ± Bevacizumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Endometrial Cancer	NCT01770171	E1 - Population
289	Pelvic IMRT With Tomotherapy in Post-Hysterectomy Endometrial Cancer Patients	NCT00334321	E1 - Population
290	A phase I/ II study to assess the efficacy and safety of ABTL0812 in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced endometrial cancer or squamous NSCLC	EUCTR2016-001352-21-ES	E2 - Intervention
291	Evaluation of Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab in the Treatment of Advanced Stage Endometrial Carcinoma	NCT00513786	E2 - Intervention
292	A Phase II Study of Therapy With Paclitaxel, Carboplatin and Megesterol Acetate for the Management of Uterine Cancer	NCT00584857	E2 - Intervention
293	A Phase II Study of Paclitaxel and Carboplatin in Patients With an Elevated-Risk Cancer of the Uterus	NCT00584909	E1 - Population
294	Trial of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Bevacizumab, in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Endometrial Cancer	NCT00879359	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

295	Carboplatin/Taxol/Ridaforolimus in Endometrial, Ovarian and Solids	NCT01256268	E2 - Intervention
296	Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethason for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin for gynecologic cancer: a randomized, multicenter, phase 2 trial	JPRN-UMIN000009215	E2 - Intervention
297	Atezolizumab Trial in Endometrial cancer.	ACTRN12619000900112	E2 - Intervention
298	International study that compares a chemotherapy regimen with atezolizumab, paclitaxel and carboplatin versus a regimen with placebo, paclitaxel and carboplatin in patients affected by advanced or recurrent endometrial cancer	EUCTR2018-001072-37-ES	E1 - Population
299	Does cediranib together with paclitaxel chemotherapy, or cediranib and olaparib, treat advanced endometrial cancer better than paclitaxel chemotherapy?	EUCTR2016-004617-28-GB	E2 - Intervention
300	International study that compares a chemotherapy regimen with atezolizumab, paclitaxel and carboplatin versus a regimen with placebo, paclitaxel and carboplatin in patients affected by advanced or recurrent endometrial cancer	EUCTR2018-001072-37-GB	E1 - Population
301	A phase II trial of adjuvant chemo-radiation followed by chemotherapy for patients with newly diagnosed endometrial carcinoma at high-risk of relapse	ACTRN12605000561684	E1 - Population
302	International study that compares a chemotherapy regimen with atezolizumab, paclitaxel and carboplatin versus a regimen with placebo, paclitaxel and carboplatin in patients affected by advanced or recurrent endometrial cancer	EUCTR2018-001072-37-AT	E1 - Population
303	A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer	EUCTR2019-001576-11-HU	E2 - Intervention
304	BGOG-OV5:Phase II study of weekly Paclitaxel/Carboplatin in combination with prophylactic G-CSF in the treatment of gynaecological cancers.	EUCTR2010-022482-95-BE	E2 - Intervention
305	DUO-E	JPRN-JapicCTI-205445	E1 - Population
306	Does cediranib together with paclitaxel chemotherapy, or cediranib and olaparib, treat advanced endometrial cancer better than paclitaxel chemotherapy?	ISRCTN16320634	E2 - Intervention
307	Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Persistent or Recurrent Stage III or Stage IV Uterine Cancer	NCT00112489	E1 - Population
308	A Study of Radiation Therapy and Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Uterine Papillary Serous Carcinoma	NCT00231868	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

309	Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Chemotherapy in Patients With Endometrioid Cancer	NCT00542490	E1 - Population
310	Pelvic Radiation Therapy or Vaginal Implant Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With High-Risk Stage I or Stage II Endometrial Cancer	NCT00807768	E1 - Population
311	Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With High-Risk Endometrial Cancer	NCT01041027	E1 - Population
312	Chemotherapy or Observation in Stage I-II Intermediate or High Risk Endometrial Cancer	NCT01244789	E1 - Population
313	Veliparib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery and Liver or Kidney Dysfunction	NCT01366144	E1 - Population
314	Evaluation of Carboplatin/Paclitaxel With and Without Trastuzumab (Herceptin) in Uterine Serous Cancer	NCT01367002	E1 - Population
315	Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Uterine Cancer	NCT01367301	E1 - Population
316	Dasatinib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT01440998	E2 - Intervention
317	Weekly Paclitaxel/Carboplatin With Neupogen in Gynaecological Cancers	NCT01523678	E2 - Intervention
318	Phase Ib Study of Olaparib Plus Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer	NCT01650376	E1 - Population
319	The Efficacy and Safety of the Postoperative Adjuvant Treatment in Patients With High-risk Stage I Endometrial Carcinoma	NCT01820858	E1 - Population
320	Paclitaxel and Carboplatin With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III, IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT02065687	E1 - Population
321	Dose Finding Study Of PF-05212384 With Paclitaxel And Carboplatin In Patients With Advanced Solid Tumor	NCT02069158	E1 - Population
322	Paclitaxel and Intraperitoneal Carboplatin Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIIC-IV Uterine Cancer	NCT02112552	E2 - Intervention
323	Open-label Phase 1b Study of ARQ092 in Combination With Anastrozole	NCT02476955	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

324	Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002)	NCT02584478	E2 - Intervention
325	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma	NCT02630823	E2 - Intervention
326	Enzalutamide, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer	NCT02684227	E2 - Intervention
327	Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo in Endometrial Cancer	NCT02730416	E1 - Population
328	Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Chemotherapy in Endometrial Cancer	NCT03189446	E1 - Population
329	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ABTL0812	NCT03366480	E2 - Intervention
330	Does Cediranib With Paclitaxel, or Cediranib and Olaparib, Treat Advanced Endometrial Cancer Better Than Paclitaxel?	NCT03570437	E2 - Intervention
331	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer	NCT03932409	E1 - Population
332	Adjuvant Sequential & Concurrent CarboTaxol + Radiotherapy for High Risk Endometrial Cancer	NCT03935256	E1 - Population
333	The UPPROACH (Upfront Intensity Modulated Proton Beam Therapy) Approach	NCT04527900	E1 - Population
334	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and/or Pembrolizumab	NCT04652076	E2 - Intervention
335	The prophylactic effect of Goshajinkigan for CIPN	JPRN-jRCTs021180041	E2 - Intervention
336	GYNecological cancers treated with NETrin Abs in combination with chemotherapy and/or Pembrolizumab	EUCTR2020-000172-38-FR	E2 - Intervention
337	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer	NCT02549209	E2 - Intervention
338	Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab or Paclitaxel, Carboplatin, and Temsirolimus or Ixabepilone, Carboplatin, and Bevacizumab in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00977574	E2 - Intervention
339	AtTEnd – Atezolizumab Trial in Endometrial cancer	KCT0005761	E1 - Population
340	Durvalumab With or Without Olaparib as Maintenance Therapy After First-Line Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer	NCT04269200	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

341	Selective Inhibitor of Nuclear Export, Selinexor (KPT-330) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Ovarian or Endometrial Cancers	NCT02269293	E2 - Intervention
342	Effectiveness of Auricular Acupressure in the Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Ovarian Cancer and Endometrial Cancer	TCTR20141110001	E2 - Intervention
343	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer	NCT03503786	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
344	Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend	NCT03603184	E1 - Population
345	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001)	NCT03884101	A1 - keine Ergebnisse berichtet
346	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer	NCT03914612	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
347	S9630, Medroxyprogesterone in Treating Women With Breast Cancer	NCT00002920	E1 - Population
348	Surgery Plus Medroxyprogesterone in Preventing Endometrial Cancer	NCT00003179	E1 - Population
349	Hormone Therapy in Preventing Endometrial Cancer in Patients With a Genetic Risk For Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer	NCT00033358	E1 - Population
350	Treatment With Medroxyprogesterone Acetate Plus LNG-IUS in Young Women With Early Stage Endometrial Cancer	NCT01594879	E1 - Population
351	Clinical Trial of Ridaforolimus Compared to Progestin or Chemotherapy for Advanced Endometrial Carcinoma (MK-8669-007 AM6)	NCT00739830	E1 - Population
352	To evaluate the effect of metformin on the treating atypical endometrium hyperplasia with infertility and subsequent IVF outcomes	ChiCTR-ONR-16009078	E1 - Population
353	Medroxyprogesterone in Treating Patients With Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Corpus	NCT00064025	E1 - Population
354	A pilot study of the medroxyprogesterone + metformin combination therapy for the endometrial cancer	JPRN-UMIN000002210	E1 - Population
355	Tibolone Endometrium Study (Study 32972)(P06470)	NCT00745108	E2 - Intervention
356	Everolimus and Letrozole or Hormonal Therapy to Treat Endometrial Cancer	NCT02228681	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

357	Medroxyprogesterone Acetate With or Without Entinostat Before Surgery in Treating Patients With Endometrioid Endometrial Cancer	NCT03018249	E1 - Population
358	Safety and Efficacy study of repeated MPA therapy for recurrent early stage endometrial cancer patients (JGOG2051)	JPRN-jRCTs031200256	E1 - Population
359	Investigator initiated registrational trial of Metformin for atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma	JPRN-jRCT2031190065	E1 - Population
360	Effect of injected medroxyprogesterone acetate on myometrial invasion in preoperative endometrial cancer: A randomized control trial	TCTR20190728003	E1 - Population
361	High-Dose Megestrol in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Endometrial Cancer, or Mesothelioma	NCT00002465	E1 - Population
362	Megestrol Acetate or Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Treating Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer	NCT01943058	E1 - Population
363	The researchers think that BN83495 may be better than megace to treat women with womb cancer that is advanced or has come back after treatment. The aims of this trial are to find out how well BN83495 works for women with womb cancer that is advanced or has come back, how safe BN83495 is for these women and how it affects their quality of life	EUCTR2009-010613-68-BE	E2 - Intervention
364	Comparing the effect of Metformin and Megestrol acetate on endometrial histology in patients with disordered proliferative or hyperplastic endometrium. A RCT	IRCT201205265283N4	E1 - Population
365	Comparison of metformin-megestrol combination and megestrol alone on endometrial histology in patients with disordered proliferative or hyperplastic endometrium.	IRCT201410275283N11	E1 - Population
366	The effect of letrozole on endometrial histology in patients with Disordered proliferative endometrium or Simple hyperplasia	IRCT2012092310901N2	E1 - Population
367	Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma Using Megestrol Acetate	NCT00483327	E1 - Population
368	Temsirolimus With or Without Megestrol Acetate and Tamoxifen Citrate in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Cancer	NCT00729586	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

369	Megestrol Acetate Plus LNG-IUS in Young Women With Early Endometrial Cancer	NCT03241914	E1 - Population
370	Megestrol Acetate With or Without Pterostilbene in Treating Patients With Endometrial Cancer Undergoing Hysterectomy	NCT03671811	E1 - Population
371	Megestrol Acetate Plus Rosuvastatin in Young Women With Early Endometrial Carcinoma	NCT04491643	E1 - Population
372	Megestrol Acetate Compared With Megestrol Acetate and Metformin to Prevent Endometrial Cancer	NCT04576104	E1 - Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **GARNET** (4010-01-00) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Eine Phase-1-Dosis-Eskalations- und Kohortenerweiterungsstudie mit TSR-042, einem monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper, bei Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren Originaltitel: A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosiseskala-tionsstudie, die in 2 Teilen durchgeführt wird Part 1 – Dosiseskala-tion Part 2A – fixe Dosierung Part 2 B – Erweiterung; Endometrisches Karzinom Im Folgenden wird primär auf den Part 2B der Studie, insbesondere Kohorte A1 eingegangen und Informationen zu Part 1 und 2A, sowie weiteren Kohorten der Studie nur wo sinnvoll ergänzt
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehens-weise), Studienorganisation (Setting))	Wesentliche Einschlusskriterien: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Nachgewiesener rezidivierender oder fortgeschrittener solider Tumor und Krankheitsprogression nach Behandlung mit verfügbaren Krebstherapien oder Intoleranz gegen eine Behandlung, die die Bestimmungen eines Studienteils an dem die Patientin teilnimmt, erfüllt: • Part 2B: Histologisch oder zytologisch nachgewiesener rezidivierender oder fortgeschrittener solider Tumor mit messbarer/n Läsion/en nach RECIST v1.1 und einer der folgenden Krankheitstypen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		<i>Kohorte A1:</i> Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom <i>Kohorte A2:</i> Patientinnen mit MMR-profizienten/MSS Endometriumkarzinom <i>Kohorte E:</i> Patientinnen mit NSCLC, die nach mindestens einer vorangegangenen Platin-basierten systemischen Chemotherapie bei rezidivierender oder fortgeschrittener Erkrankung progredient sind <i>Kohorte F:</i> Patientinnen mit rezidivierenden oder fortgeschrittenen dMMR/MSI-H soliden Tumoren oder POLE-mut soliden Tumoren (außer Endometriumkarzinomen, die nach bis zu 2 vorherigen Linien systemischer Therapie für rezidivierende oder fortgeschrittene ($\geq$ Stadium IIIB) Erkrankung progredient sind und für die es keine alternativen Behandlungsoptionen gibt) <i>Kohorte G:</i> Patientinnen mit rezidivierendem hochgradigen serösen, endometrioiden oder klarzelligen Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom <i>Weitere Information zu den Bedingungen und Einteilung in die Kohorten sind dem Studienprotokoll zu entnehmen</i> 3. Part 2 B: Vorhandensein von archiviertem Tumorgewebe, welches mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurde Bei Patientinnen, die kein archiviertes Gewebe vorweisen konnten, wurde eine neue Biopsie durchgeführt, um eine Gewebeprobe vor der ersten Studienmedikamenteneinnahme zu erhalten. Diese Biopsie wurde aus den Tumor Läsionen gewonnen (primärer Tumor oder Metastasen), die leicht zugänglich und ein geringes Biopsie-assoziiertes Risiko beinhaltete. Biopsien der Leber, Gehirn, Lunge/Mediastinum, Pankreas sowie endoskopische Untersuchungsverfahren unterhalb der Speiseröhre, dem Magen oder Darm, waren ausgeschlossen 4. Nachweis eines negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb 72 Stunden vor erster Studiengabe oder nicht gebärfähig. <i>Definition einer Nicht-Gebärfähigkeit ist dem Studienprotokoll zu entnehmen</i> Gebärfähige Teilnehmerinnen mussten einer hocheffektiven Methode der Verhütung ab Screening bis 150 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen 5. ECOG-Performance-Status ≤ 2 für Part 1 und ≤ 1 für Part 2. 6. Adäquate Organkomplexfunktionalität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		<i>Definition einer adäquaten Organfunktionalität ist dem Studienprotokoll zu entnehmen</i> Wesentliche Ausschlusskriterien: 1. Vortherapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L1 Ligand-2 Wirkstoff 2. Bekannte unkontrollierte ZNS Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis Ausnahme: Patientinnen mit behandelten Gehirnmastasen konnten teilnehmen, wenn diese stabil waren, es keinen Anhaltspunkt für neue oder Vergrößerung der Hirnmetastasen gab und sie mindestens 7 Tage vor Studienbeginn klinisch stabil ohne Kortikosteroide waren. Karzinomatöse Meningitis galt unabhängig der Stabilität der Teilnehmer immer als ein Ausschlussgrund 3. Zusätzliche Malignität, welche fortschreitend ist oder in den letzten 2 Jahren eine aktive Behandlung benötigte. Ausnahmen: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut welches einer kurativen Therapie unterlag, oder Gebärmutterhalskrebs in situ 4. Großes medizinisches Risiko aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten medizinischen Beeinträchtigung, eine nicht-maligne systemische Erkrankung oder eine aktive Infektion mit systemischen Behandlungsbedarf. 5. Schwangerschaft, Stillen oder in der Erwartung während der Studie bis 150 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation schwanger zu werden 6. Diagnostizierter Immundefekt oder Therapie mit Systemischen Steroiden oder anderer Immunsuppressiva innerhalb 7 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation 7. Bekannte Vorerkrankung mit HIV (HIV ½ Antikörper) 8. Aktive Hepatitis B- oder Hepatitis C-Erkrankung 9. Aktive Autoimmunerkrankung die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Behandlung erforderte. Substitutionstherapie wurde nicht als Form der systemischen Behandlung angesehen. Inhalative Steroide, lokale Injektion von Steroiden und Steroid-Augentropfen waren erlaubt. 10. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung 11. Keine Genesung von Strahlen- und Chemotherapie-induzierten UEs oder erhaltenen Transfusionen von Blutprodukten oder Verabreichung von koloniestimulierenden Faktoren innerhalb 3 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 12. Teilnahme an einer Studie mit einem investigativen Präparat und Studienmedikation erhalten oder ein investigatives Gerät genutzt innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation. 13. Krebstherapie während den letzten 21 Tagen oder weniger als 5-mal die Halb-Lebenszeit der letzten Therapie vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		Studientag 1, je nachdem, was kürzer ist. Palliative Strahlentherapie auf ein kleines Feld >1 Woche bevor Tag 1 der Studie konnte erlaubt werden. 14. Keine adäquate Genesung nach UEs und/oder Komplikationen nach einer größeren Operation vor Beginn der Therapie 15. Erhalt eines Lebendimpfstoffes 14 Tage vor dem geplanten Start der Studienmedikation 16. Hypersensitivität gegen Komponenten und Hilfsstoffe von Dostarlimab Rekrutierungsaufbau und Vorgehen: Patientinnen in Part 2 werden innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis Dostarlimab einem Screening-Verfahren unterzogen. Alle Patientinnen beginnen die Behandlung im Zyklus 1/Tag 1. Die Behandlung kann bei allen Patientinnen für bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden oder bis spezifische Abbruchkriterien zutreffen. In Part 2B werden die Patientinnen mit RP2D (empfohlene Phase 2 Dosis) behandelt, welche auf Basis der Daten aus Part 1 und Part 2A ermittelt wurde. Studienorganisation: TESARO, Inc Leitender Prüfarzt Ana Oaknin, MD PhD Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO) Studienzentren Part 2B der Studie wurde in 123 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt Kohorte A1 wurde offen rekrutiert, und Kohorte A2 wurde geschlossen rekrutiert.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Part 2B (Kohorte A1/A2) Das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6,0±0,5) wurde als Lösung in Fläschchen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL) Dostarlimab verabreicht Administration: Jede Teilnehmerin erhielt Dostarlimab als 30-minütige IV-Infusion (zulässiges Zeitfenster -5 min und +15 min). Die Teilnehmerinnen erhielten Dostarlimab 500 mg Q3W (Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus) für die ersten 4 Zyklen gefolgt von Dostarlimab 1,000 mg Q6W (Tag 1 eines jeden 42-Tage-Zyklus) für alle nachfolgenden Zyklen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
5	Spezifisches Studienziel	Primäre Endpunkte (Part 2B): Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dostarlimab am RP2D bei Patientinnen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren <i>Kohorte A1:</i> - Beurteilung der Antitumoraktivität von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidiertem und fortgeschrittenem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in Bezug auf die objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) durch einen unabhängigen verblindeten zentralen Review gemäß nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 <i>Kohorte A2:</i> - Beurteilung der Antitumoraktivität von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidiertem und fortgeschrittenem Mismatch-Reparatur-profizient (MMR-profizient)/ Mikrosatellitenstabiles (MSS) Endometriumkarzinom, in Bezug auf ORR und DOR durch einen unabhängigen verblindeten zentralen Review gemäß nach RECIST v1.1
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Sekundäre Endpunkte: - Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils von Dostarlimab - Evaluierung der Immunogenität von Dostarlimab - Evaluierung zusätzlicher Endpunkte von klinischem Nutzen - DCR, irDCR - irDOR - PFS, irPFS - irORR - OS <i>Weitere Information zu den Endpunkten sind dem Studienprotokoll zu entnehmen</i> Explorative Endpunkte: - Charakterisierung des pharmakodynamischen Profils von Dostarlimab - Untersuchung von Veränderungen in intratumoralen Zellen und zirkulierenden Biomarkern im Blut nach der Behandlung mit Dostarlimab - Untersuchung des Profils der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs), der Eigenschaften der Tumorzellen einschließlich genomischer Veränderungen (zum Beispiel MMR/MSI und Polymerase (POLE)) und/oder der zirkulierenden Biomarker vor der Behandlung mit Dostarlimab und deren Korrelation mit dem klinischen Nutzen - PROs bei Patientinnen, die unter Amendment 3 oder nachfolgenden Amendments aufgenommen wurden <u>Pharmakokinetische Variablen:</u> Blutproben für die Bestimmung des Serum-Levels von Dostarlimab wurden zu den im Protokoll definierten Zeitpunkten gesammelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		PK Parameter sind: • AUC Kurve von Zeitpunkt 0 bis zur letzten Beurteilung (AUC_{0-last}) • AUC Kurve von Zeitpunkt 0 bis zur Unendlichkeit ($AUC_{0-\infty}$) • minimale beobachtete Plasmakonzentration (C_{min}) • maximale beobachtete Plasmakonzentration (C_{max}) • Clearance (CL) • Verteilungsvolumen (V_z) • AUC Kurve zum Steady-State-Zustand (AUC_{ss}) • minimale beobachtete Plasmakonzentration zum Steady-State-Zustand ($C_{min,ss}$) • maximale beobachtete Plasmakonzentration zum Steady-State-Zustand ($C_{max,ss}$) <u>Pharmakodynamische Variablen:</u> Blutproben für die Charakterisierung des pharmakodynamischen Profils von Dostarlimab wurden vor und während der Behandlung mit Dostarlimab gesammelt und für PD-1 cRO bewertet. <u>Wirksamkeitsvariablen:</u> Die primären Wirksamkeitsvariablen sind die Gesamtansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) für Dostarlimab (RECIST v1.1 basierend auf BICR). Die sekundären Wirksamkeitsvariablen sind irDCR, irDOR, irPFS und irORR (irRECIST); PFS und DCR basierend auf BICR (RECIST v1.1); und Gesamtüberleben OS.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Fallzahlplanung: Part 2B: Kohorte A1 Rekrutierung von ca. 100 Patientinnen, mit einer möglichen Rekrutierung bis zu 165 Patientinnen. Kohorte A2 Rekrutierung von ca. 125 Patientinnen, mit einer möglichen Rekrutierung von bis zu 250 Patientinnen. Anpassungen der Rekrutierung innerhalb der Kohorten können auf Grundlage neuer Daten und der Entscheidung des Sponsors erfolgen. Interimsanalyse: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse befinden sich 129 Teilnehmer in der Safety-Population. Datum des Datenschnitts: 01 März 2020
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Zuordnung nach MMR-Status: <i>Kohorte A1:</i> • dMMR, MMR-unbekannt aber MSI-H <i>Kohorte A2:</i> • MMR-profizient, MMR-unbekannt aber MSS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
9	Verblindung	Verblindung nicht anwendbar, da Open-Label-Studie, bei der alle Teilnehmerinnen die Studienmedikation erhalten
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist ein Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Kategorische Daten wurden zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen, Häufigkeiten und Prozentanteile. Stetige Daten wurden zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1 und Q3-Quartile, Minimum und Maximum. Alle Analysen (demografische, Baseline Charakteristika, Sicherheit und Wirksamkeit) wurden für jeden MMR-Tumorstatus (dMMR, MRR-profizient, MRR-unbekannt) separat durchgeführt. Wirksamkeitsanalysen: Die zentralen Wirksamkeitsanalysen waren ORR, DCR, DOR und PFS (RECIST v1.1); irORR, irDCR, irDOR und irPFS (irRECIST) und Gesamtüberleben OS. Analysen von ORR, irORR, DCR und irDCR umfassten: Anzahl der Patientinnen und Prozentanteile für kategorische Variablen und Anzahl der Patientinnen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen. Zweiseitige exakte 95% Konfidenzintervalle basierend auf der Clopper-Pearson-Methode wurden verwendet, um das binomiale Verhältnis von ORR/irORR und DCR/irDCR für beide RECIST v1.1 und irRECIST (wo zutreffend) darzustellen. Analysen von DOR, irDOR, PFS, irPFS und OS wurden mit Kaplan-Meier Methoden durchgeführt und zusammengefasst nach Minimum (nur DOR und irDOR), Maximum (nur DOR und irDOR), nach dem 25., 50. Perzentil (Median) und das 75. Perzentil mit den entsprechenden 95% Konfidenzintervallen, nach der Anzahl und Prozentanteil der Ereignisse und nach Anzahl und Prozentanteil der zensierten Beobachtungen. Die explorativen Analysen für ORR und DOR (RECIST v1.1) wurden für die Subgruppen durchgeführt. Sicherheitsanalysen: UEs wurden nach MedDRA Version 20.0 kodiert. UEs wurden nach SOC und PT dargestellt. Bei Patientinnen, bei denen dasselbe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		UE mehr als einmal auftrat, wurde das Ereignis nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt. Die Subgruppenanalyse von TEAEs und behandlungsbedingten TEAEs wurden für die Subgruppen ausgeführt.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studienstart: 10. April 2017 Studienende: Noch laufend, Zum Zeitpunkt der Interim sanalyse befinden sich 129 Teilnehmerinnen in der Safety-Population. Datum des Datenschnitts: 01. März 2020
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Kohorte A1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die Tumore mit dMMR (ICH-Test) oder mit MSI-H (PCR- oder NGS-Test) haben und solche, die unter oder nach einer Platin-Dublett-Therapie fortgeschritten sind. Die Patientinnen erhielten nicht mehr als 2 Linien der Anti-Krebs-Therapie für rezidierte oder fortgeschrittene (Stadium $\geq$ IIIB) Erkrankung. Kohorte A2: Patientinnen mit MSS-Endometriumkarzinom, getestet mittels IHC, PCR oder NGS und solche, die unter oder nach einer Platin-Dublett-Therapie fortgeschritten sind. Patientinnen erhielten nicht mehr als 2 Linien der Anti-Krebs-Therapie für rezidierte oder fortgeschrittene (Stadium $\geq$ IIIB) Erkrankung. Kohorte A1: Das mittlere Alter war 60 Jahre (Spannbreite: 39 bis 80 Jahre). Die meisten Studienteilnehmerinnen waren hellhäutig. Das durchschnittliche Gewicht betrug 71 kg (Spannbreite: 34 kg bis 141,4 kg) und der durchschnittliche BMI betrug 27,97 kg/m² (Spannbreite 13,6 bis 53,9 kg/m²). Zu Studienbeginn hatten 38,8% der Studienteilnehmerinnen mit dMMREC einen ECOG-Performance-Status von 0 und 61,2% einen ECOG-Performance-Status von 1. Der häufigste Histologie-Grad war Grad 2 (38,8%) und der häufigste Histologie-Typ war ein Endometriumkarzinom Typ 1 (68%). Die meisten Studienteilnehmerinnen hatten FIGO Stadium IV (68%) zum Studieneinschluss. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten eine vorherige Krebsbehandlung (100%), wobei 52,4% der Studienteilnehmerinnen eine vorherige adjuvante/neo-adjuvante Krebsbehandlung erhielten. Die Anzahl der vorherigen Krebstherapien betrug 1 bei 63,1% der Studienteilnehmerinnen, 26,2% erhielten 2 vorherige Krebstherapien und weniger als 11% der Studienteilnehmerinnen erhielten 3 oder mehr vorherige Krebstherapien. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen erhielten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		vorherige Therapien gegen Metastasen. Der Großteil der Studienteilnehmerinnen hatte einen vorherigen chirurgischen Eingriff (90,3%) und vorherige Strahlentherapie gegen Krebs (70,9%). Der häufigste BOR der letzten platinhaltigen Therapie war PR (25,2% der Patientinnen), gefolgt von SD (19,4% der Patientinnen) und CR (16,5% der Patientinnen). Das mediane progressionsfreie Intervall nach der letzten platinhaltigen Therapie betrug 6,51 Monate (Q1: 4,4 Monate; Q3: 12,3 Monate).
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie. Alle Analysen (demografische, Baseline Charakteristika, Sicherheit und Wirksamkeit) wurden für jeden MMR-Tumorstatus (dMMR, MMR-proficient, MMR-unbekannt) separat durchgeführt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Datenschnitt: 01. März 2020 Screening n=479 - Screening Failure n=184 - Screening, aber nicht behandelt n=5 Safety-Population n=290 Kohorte 1 - dMMR EC/MSI-HEC und MMR-unbekannt n=129 Kohorte 2 - MMR-bekannt/MSS EC und MMR-unbekannt n=161
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Behandlung mit Dostarlimab resultierte in einem ORR von 44,7% bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR EC und in einem ORR von 44,8% bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H EC. Komplettes Ansprechen (CR) wurde bei 11 Patientinnen mit dMMR EC beobachtet (10,7%). Das Ansprechen war dauerhaft; zum Zeitpunkt des Dateneinschnitts wurde der mediane DOR nicht erreicht und etwa 80% der Patientinnen mit einem Ansprechen hatten einen DOR von ≥ 6 Monaten. Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit der Aufrechterhaltung des Ansprechens nach RECIST v1.1 für 6, 12 und 18 Monate 97,8%; 90,6% und 79,2% für Patientinnen mit dMMR EC und 97,9%, 90,9% und 80,1% für Patientinnen mit dMMR/MSH-H EC ist. Sicherheitsdaten von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, unabhängig vom MMR/MSI-Tumorstatus, zeigten ein akzeptables Sicherheitsprofil mit handhabbarer Toxizität. Bei Patientinnen mit dMMR EC waren die meisten berichteten TEAS (>20%) Übelkeit, Anämie, Diarrhö, Müdigkeit und Asthenie. TEAEs waren die primäre Todesursache bei 5 Patientinnen mit dMMR EC. SUEs wurden beobachtet bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit dMMR oder dMMR/MSI-H EC, wobei behandlungsbedingte SUEs bei etwa 10% der Patientinnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		mit dMMR EC beobachtet wurden. Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs traten bei 15 Patientinnen mit dMMR EC (11,9%) auf. irUEs (Grad ≥ 2) wurden bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit dMMR EC beobachtet. Zu den am häufigsten berichteten irUEs mit Dostarlimab bei diesen Patientinnen gehören Diarrhöe und Hypothyreose. Diese Ereignisse wurden auch bei anderen PD-1-Inhibitoren berichtet.
18	Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR wurden nach folgenden Faktoren geplant: • MSI Status durch FoundationOne NGS Test: MSI-H vs. MSS vs. unbekannt/fehlend • Anzahl der früheren Therapien: 1 vs ≥ 2 • Frühere Radiotherapie: Ja vs. Nein • Frühere Einnahme von Bevacizumab: Ja vs. Nein • BOR von der letzten platinhaltigen vorherigen Krebstherapie (CR/PR, SD, PD oder Missing) • Progressionsfreies Intervall seit der letzten platinhaltigen vorherigen Krebstherapie (weniger als 6 Monate vs. 6 Monate oder größer vs. fehlend) • Histologie (Patientinnen mit dMMR EC oder MMR-profizient) Subgruppenanalysen für TEAEs und behandlungsbedingte TEAEs wurden nach folgenden Faktoren geplant: • Anzahl der vorherigen Krebstherapien (1 vs. ≥ 2) • vorherige Bestrahlung (ja vs. nein) • vorherige Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	• Die meisten Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC (95,2%) erlebten mindestens 1 TEAE und rund die Hälfte der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC (48,4%) hatten TEAE vom Grad ≥ 3. Behandlungsbedingte TEAEs wurden bei 63,5% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC gemeldet. Der Großteil der Studienteilnehmerinnen mit behandlungsbedingten TEAEs hatte leichte bis mittelschwere TEAEs, mit Grad ≥ 3 behandlungsbedingte TEAEs wurden bei 13,5% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC berichtet. • SUEs wurden bei 34,1% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC gemeldet, und behandlungsbedingte SUEs wurden bei 9,5% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC beobachtet. • irUEs wurden bei 34,9% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC gemeldet und behandlungsbasierte irUEs wurden bei 21,4% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC beobachtet. • Es wurden bei 11,9% der Studienteilnehmerinnen mit dMMR EC TEAEs beobachtet, die zu zum Abbruch der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation GARNET (4010-01-001)
		Studienbehandlung führten; 4,0% der Studienteilnehmerinnen mit dMMRE C hatten TEAEs, die vom Prüfarzt als „in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ beurteilt wurden. TEAEs, die zu einer Unterbrechung der Studienbehandlung führten, wurden bei 24,6% der Studienteilnehmerinnen mit dMMRE C gemeldet, und TEAEs, die zu einer Unterbrechung der Infusion führten, wurden bei 0,8% der Studienteilnehmerinnen berichtet. • TEAEs, die zum Tod führten, wurden bei 4,0% der Studienteilnehmerinnen mit dMMRE C gemeldet. Keine dieser TEAEs wurden vom Prüfarzt als „in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ beurteilt. • Wenn die Sicherheitsdaten von Studienteilnehmerinnen mit MMR-unbekannt, aber mit MSI-H-Tumoren, mit denen von Studienteilnehmerinnen mit dMMR-Tumoren gepoolt werden, bleiben die Ergebnisse ähnlich.
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Ergebnisse der Studie 4010-01-001 (GARNET) zeigten, dass die Behandlung mit Dostarlimab in einer stark vorbehandelten Population wirksam ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist. • Die nachgewiesene ORR von 44,7% bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMRE C und in einem ORR von 44,8% bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H EC und insbesondere das dauerhafte Ansprechen bestätigen, dass Dostarlimab eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Aktivität aufweist. • Die Studie bietet eine robuste Datenquelle, bei der die Studienteilnehmerinnen mit einer Dosis und einem einheitlichen Zeitplan behandelt wurden und strenge Einschlusskriterien erfüllten, einschließlich einer dokumentierten PD vor der Aufnahme in die Studie, was eine genaue Abschätzung des Effekts von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem und fortgeschrittenem EC erlaubt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Keine Angaben
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel limitiert (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

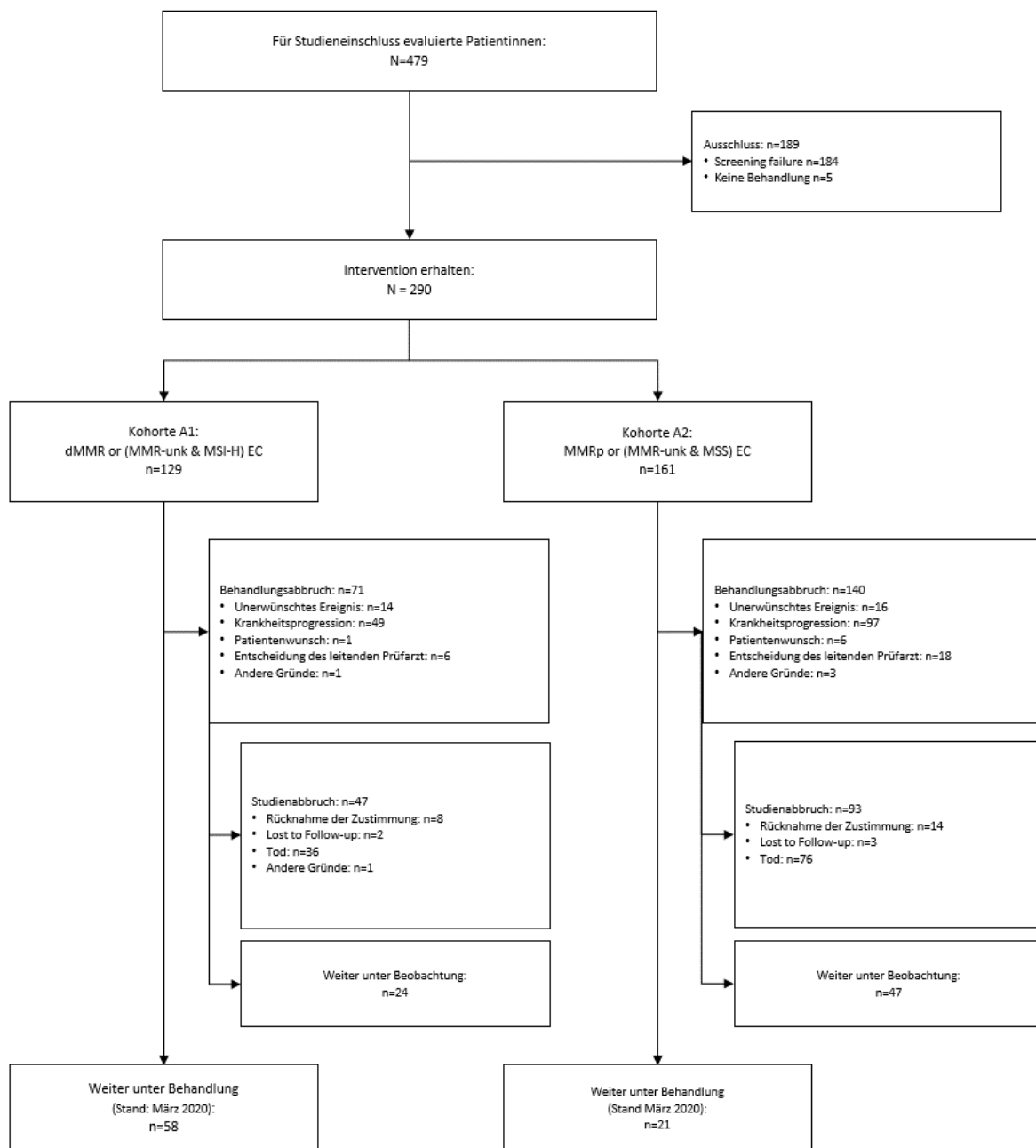


Abbildung 4-58: Flow-Chart der Studie GARNET

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZoptEC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen die mit AEZS-108 behandelt wurden mit dem Gesamtüberleben (OS) von Patientinnen, die mit Doxorubicin behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, zweiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von AEZS-108 und Doxorubicin in etwa 500 Patientinnen. Die Patientinnen wurden zentral im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen des klinischen Protokolls: Amendment 1 (USA und Kanada) – 13.03.2013: - Zeit bis zur Progression wurde aus den sekundären Endpunkten entfernt, um die Anzahl der sekundären Endpunkte zu limitieren - Hämatologisches Ausschlusskriterium wurde geändert, um das hämatologische Profil der Patientinnen besser zu reflektieren - End of Treatment Untersuchung wurde hinzugefügt Amendment 2 (Alle Länder außer Finnland) – 11.07.2013: Ausschlusskriterium Nr. 13 (Hypersensibilität) wurde hinzugefügt, um das Risiko unter Studienmedikation zu verringern Amendment 3 (Alle Länder) – 20.11.2013: - Zulässige Lebensdauerdosis für Doxorubicin erhöht - SUEs, die zwar der Definition unterliegen, werden nicht mehr als SUEs gewertet, wenn der Untersucher dies mit der Erkrankung bzw. Progression eindeutig erklären kann (dies gilt auch für Todesfälle) Amendment 4 (USA, Italien, Deutschland, Bulgarien, Belgien, Rumänien) – 12.03.2014: Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn Amendment 5 (Alle Länder) – 12.09.2014: Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn Amendment 6 (USA, Italien, Deutschland, Bulgarien, Belgien, Rumänien) – 16.12.2014: Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	Einschlusskriterien: 1. Frauen ab 18 Jahren 2. Histologisch nachgewiesenes endometriales Adenokarzinom jeglichen Subtyps - Endometrioides Karzinom: Variante mit Plattenepithel-differenzierungen villoglanduläre Variante Sekretorische Variante Flimmerzellvariante - Muzinöses Adenokarzinom - Seröses Adenokarzinom - Klarzelliges Adenokarzinom - Mischzelliges Adenokarzinom - Plattenepithelkarzinom - Übergangszellkarzinom - Kleinzelliges Karzinom - Undifferenziertes Karzinom 3. Fortgeschrittene (FIGO-Stadium III oder IV), rezidivierende oder metastasierende Erkrankung. 4. Messbare oder nicht messbare Erkrankung, die seit der letzten Behandlung eine Progression hatte. 5. Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, die eine Chemotherapie mit Platin und Taxan (entweder als adjuvantes oder als Erstbehandlung) erhielten und einen Progress hatten. 6. Verfügbarkeit von frischen oder archivierten FFPE-Tumorproben zur Analyse von LHRH-Rezeptorexpression. Ausschlusskriterien: Sicherheitsaspekte: 1. ECOG-Performance-Status >2 2. Unzureichende hämatologische, hepatische oder renale Funktion - Thrombozytenzahl: <100 x 10⁹/L - absolute Neutrophilenzahl (ANC): <1,5 x 10⁹/L - Hämoglobin: <5,6 mmol/L (<9 g/dl)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- ASAT, ALAT, AP: >2,5-fache obere Grenze des Normalbereichs (ULN) (>5x ULN, wenn dies eindeutig in Zusammenhang mit Lebermetastasen steht); - Kreatinin, Bilirubin: >1,5x ULN 3. Transfusion roter Blutkörperchen innerhalb von 2 Wochen vor dem voraussichtlichen Beginn der Studienbehandlung. 4. Anamnese eines Myokardinfarkts, akute entzündliche Herzerkrankung, instabile Angina pectoris oder unkontrollierte Arrhythmie innerhalb der letzten 6 Monate. 5. Beeinträchtigte Herzfunktion definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <50% (oder unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs des Studienorts), gemessen mit MUGA oder ECHO. 6. Gleichzeitige Anwendung einer verbotenen Therapie 7. Chemo-, Immun- oder Hormontherapie innerhalb von 5 Eliminationshalbwertszeiten oder 4 Wochen vor der Randomisierung, je nachdem, welcher Wert kürzer ist. Strahlentherapie (einschließlich prä- oder postoperative Brachytherapie) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. 8. Frühere Chemotherapie auf Anthracyclin-Basis (Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron und Valrubicin) in jeder Formulierung. 9. Voraussichtliche laufende begleitende Krebstherapie während der Studie. 10. Anamnese einer schweren Komorbidität oder unkontrollierten Krankheit, die eine Studientherapie ausschließen würde, wie aktive Tuberkulose oder jede andere aktive Infektion 11. Hirnmetastasen, leptomeningeale Erkrankung 12. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, bis 6 Monate nach der letzten Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studienmedikation eine adäquate Empfängnisverhütung durchzuführen, definiert als - vollständige Abstinenz; (Hinweis: Nur als "echte Abstinenz" akzeptabel) - jedes Intrauterinpessar (IUD) mit veröffentlichten Daten, aus denen hervorgeht, dass die niedrigste zu erwartende Ausfallrate <1% pro Jahr ist - alle anderen Methoden mit veröffentlichten Daten, aus denen hervorgeht, dass die niedrigste zu erwartende Ausfallrate weniger als 1% pro Jahr beträgt 13. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Peptid-Arzneimittel, einschließlich LHRH-Agonisten. 14. Malignome des Gebärmutterhalses 15. Uterussarkome oder gemischte epitheliale und mesenchymale Tumore einschließlich Karzinosarkom, Adenosarkom oder Karzinofibrom Mangelnde Eignung für die Studie: 16. Erhalt von 2 oder mehr vorherigen zytotoxischen Chemotherapien bei fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom. 17. Vorbehandlung mit AEZS-108. 18. Anwendung eines LHRH-Agonisten oder -Antagonisten innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. 19. Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre, außer Nicht-melanotischer Hautkrebs. 20. Jegliche Begleiterkrankung oder -zustand, der die ordnungsgemäße Durchführung der Protokollvorgaben beeinträchtigen würde 21. Begleitende oder kürzlich erfolgte Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat (innerhalb von 4 Wochen oder 5 Eliminationshalbwertszeiten vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem voraussichtlichen Beginn der Studienbehandlung). Administrative Gründe: 22. Mangelnde Fähigkeit oder Bereitschaft eine Einverständniserklärung für die Studienteilnahme zu geben. 23. Voraussichtliche Nichtverfügbarkeit für Studienbesuche / -verfahren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie Aeterna Zentaris GmbH Unterzeichner des Sponsors Herbert Sindermann, PhD Clinical Research Aeterna Zentaris GmbH Dr. med. Nicola Ammer MSc PM, Clinical Development, Aeterna Zentaris GmbH Leitender Prüfarzt: David Scott Miller, MD, F.A.C.O.G., F.A.C.S. University of Texas Statistischer Analyseplan Katrien Verschueren, IR. M.Sc. Zentrallabor Prolytic GmbH Interpretation des EKGs nabios GmbH Studienzentren 116 Studienzentren (CAN/ Europa / Israel / USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	AEZS-108 oder Doxorubicin in 21-Tagen-Zyklen (bis zu 9 Zyklen) <u>AEZS-108</u> AEZS-108 wurde in einer Dosierung von 267 mg/m ² als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa 2 Stunden am Tag 1 des 21-Tage-Zyklus verabreicht. Hinweis: Wenn das Körpergewicht +/- 10% im Vergleich zum Körpergewicht am Tag 1 des vorhergehenden Zyklus abwich, konnte der vorhergehende Zyklus zur Berechnung der Dosis für die Vorbereitung in der Apotheke herangezogen werden. <u>Behandlungsverzögerung:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zu 2 Wochen bei unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE Grad >1, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingeschätzt wurden (außer Alopezie und Anämie, für die eine unterstützende Therapie, gemäß der klinischen Praxis in dem jeweiligen Studienzentrum, gegeben werden sollte).. <u>Dosisreduktion:</u> Dosisreduktion: 210 mg/m² Dosisreduktion: 16 mg/m² bei dosislimitierender Toxizität oder verzögerter Genesung Weitere Einzelheiten stehen im Protokoll Abschnitt 6.1.3 <u>Doxorubicin</u> Doxorubicin wurde in einer Dosierung von 60 mg/m² Bolusinjektion als 1-stündige intravenöse Infusion oder gemäß dem Standardverfahren der Einrichtung am Tag 1 des 21-Tage-Zyklus verabreicht. Hinweis: Wenn das Körpergewicht +/- 10% im Vergleich zum Körpergewicht am Tag 1 des vorhergehenden Zyklus abwich, konnte der vorhergehende Zyklus zur Berechnung der Dosis für die Vorbereitung in der Apotheke herangezogen werden. Dosierungsanpassung (für Startdosis) - Renale Funktion: bei glomerulärer Filtrationsrate (GFR) unter 10 ml/min: 75% von berechneter Dosis - Hepatische Funktion: bei Bilirubin 1,2 bis 3,0 mg/100 mL: 50% von berechneter Dosis; bei Bilirubin >3,0 mg/100 mL: 25% der berechneten Dosis Maximale Dauer/Dosierung: bis zu einer kumulativen Lebensdosis von 550 mg/m² <u>Behandlungsverzögerung:</u> bis zu 2 Wochen bei unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE Grad >1, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingeschätzt wurden (außer Alopezie und Anämie, für die eine unterstützende Therapie, gemäß der klinischen Praxis in dem jeweiligen Studienzentrum, gegeben werden sollte).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Dosisreduktion:</u> für erneute Behandlung: 50 bis 75% der Startdosis falls erforderlich durch dosislimitierende Toxizität (Neutropenisches Fieber/Infektion, Hyperbilirubinämie) Weitere Einzelheiten stehen im Protokoll Abschnitt 6.2.3
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: - Progressionsfreies Überleben (PFS) - Gesamtansprechrate (ORR) - Klinischer Nutzen - Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (ergänzt durch Endometrial Cancer Module QLQ-EN24) - Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen seit der Vorgängerversion 13. März 2013 (USA und Kanada) – Zeit bis zur Progression wurde aus den sekundären Endpunkten entfernt, um die Anzahl der sekundären Endpunkte zu limitieren 20.11.2013 (Alle Länder) SUE, , werden nicht mehr als SUEs gewertet, wenn der Untersucher dies mit der Erkrankung bzw. Progression eindeutig erklären kann (diese gilt auch für Todesfälle)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ungefähr 384 Todesfälle waren erforderlich, um eine Power von 80% zu erreichen, um einen Behandlungsunterschied auf dem gesamten zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nach Berücksichtigung der geplanten Wirksamkeits-/Sicherheits-Zwischenanalyse nachzuweisen. Es wurde erwartet, dass etwa 500 Patientinnen während einer geschätzten 24-monatigen Rekrutierungsphase rekrutiert werden und diese Patientinnen dann 12 Monate lang beobachtet werden, um insgesamt etwa 384 Todesfälle zu beobachten. Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs wurde angenommen, dass das mediane OS für die Gruppe mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüftherapie (AEZS-108) 12 Monate und für die Kontrollgruppe (Doxorubicin) 9 Monate betragen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das DSMB überprüfte die Daten in regelmäßigen Abständen während der Studie. Das DSMB konnte jederzeit den Abbruch der Studie wegen Sicherheit oder wegen Futility bei den Zwischenanalysen empfehlen. Es waren zwei Zwischenanalysen geplant, eine nur zur Futility und eine sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit. Die Futility-Analyse wurde etwa beim 128. Todesfall durchgeführt. Die Zwischenanalyse zur Wirksamkeit/Sicherheit wurde ungefähr beim 192. Todesfall durchgeführt. In der Zwischenanalyse zur Wirksamkeit/Sicherheit wurde das OS, der primäre Wirksamkeitseckpunkt der Studie, mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test analysiert. Die Lan-DeMets-Implementierung der O'Brien-Fleming-Grenze wurde verwendet, um die gesamte nicht-bindende Typ-I-Fehlerrate auf 0,05 zu kontrollieren. Die nominalen p-Werte für die geplante zweite Zwischenanalyse und die endgültige Analyse waren 0,003051 bzw. 0,049002.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Dies ist eine Open Label Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies ist eine open Label Studie Die Patientinnen wurden zentral im Verhältnis 1:1 randomisiert, um eine Behandlung mit einem von Beiden zu erhalten AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral generiert. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einer einzelnen Patientin zugeordnet. Die Aufnahme der Patientinnen in die Studie erfolgte durch die Studienzentren.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies ist eine open Label Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS). Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Datum des dokumentierten Todes aus irgendeinem Grund. Für Patientinnen, deren Überlebensstatus nicht bestimmt werden konnte, wurden die OS-Daten am letzten dokumentierten Datum zensiert, an dem der Patient als lebend bestätigt wurde. Primäre Analyse. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. Die endgültige Analyse, die ereignisbasiert war, wurde durchgeführt, nachdem ca. 384 randomisierte Patientinnen gestorben waren. In der primären Analyse wurde ein Log-Rank-Test mit einer gesamten zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 nach Berücksichtigung der Interimanalysen verwendet, um das OS zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels SAS LIFETEST- zu vergleichen. Kaplan-Meier-Schätzer wurden zur Berechnung des medianen OS und des 95% Konfidenzintervalls (KI) des medianen OS verwendet. Der Anteil der Patientinnen, die nach 6 und 12 Monaten (ab Randomisierungsdatum) noch lebten, und das 95% KI für diese geschätzten Anteile wurden berechnet. Ein Cox-Modell mit Behandlungseffekten wurde verwendet, um die Hazard Ratio zu schätzen und Hypothesentests durchzuführen. Die geschätzte Hazard Ratio und das 95% KI des Hazard Ratio wurden dargestellt. Sekundäre Zielkriterien <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Tage zwischen Randomisierung und dem Datum der dokumentierten Progression oder des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Todes aus beliebiger Ursache. Bei Patientinnen, deren Progressionsstatus nicht bestimmt werden konnte, wurden ihre PFS-Daten für das letzte adäquate Datum der Progressionsbeurteilung zensiert, und das letzte bestätigte Datum, an dem sie keine Progression hatten, herangezogen. Die Hypothesentests zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden mit einem Log-Rank-Test durchgeführt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Zeit bis zur Progression mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das 95% KI des Medians angegeben <u>Gesamtansprechrates (ORR) und klinischer Nutzen</u> Die ORR für jeden Behandlungsarm wurde als Anteil der Responder geschätzt, deren bestes Gesamtansprechen während des Behandlungszeitraums PR oder besser war. Das Ansprechen wurden mindestens 4 Wochen nach der Beobachtung des ersten Ansprechens bestätigt. Tumorbeurteilungen erfolgten alle 3 Zyklen (± 7 Tage) während der laufenden Behandlung und danach alle 3 Monate (± 7 Tage), solange die Patientin in der Studie war. Die letzte Beurteilung erfolgte entweder, wenn eine Progression bestätigt wurde oder wenn etwa 384 randomisierte Patientinnen gestorben waren. Hypothesenprüfung zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit einem Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Die Odds Ratio und 95% KI der Odds Ratio wurden dargestellt. Klinischer Nutzen war definiert als eine SD oder besser, die mindestens 9 Wochen anhielt. Der klinische Nutzen wurde mit den gleichen Methoden wie bei den ORR-Analysen analysiert. <u>Lebensqualität (QoL)</u> Die Veränderung der QoL gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels einer gemischten Modellanalyse mit dem Behandlungseffekt, dem Besuch, seiner Interaktion, dem Baselinewert der QoL und seiner Interaktion mit dem Besuch als Kovariaten analysiert. Der Behandlungseffekt und die Behandlungsdifferenz wurden geschätzt und das 95% Konfidenzintervall der Schätzungen wurde dargestellt. <u>Sicherheit</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle UEs und SUEs, die während der Studie auftraten, wurden pro Patientin aufgeführt. Die Häufigkeit und der prozentuale Anteil der Patientinnen mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) wurden tabellarisch nach Systemorganklasse (SOC) und PT dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unterstützende und Sensitivitätsanalysen Um die Robustheit der Studienergebnisse zu beurteilen, wurden unterstützende Analysen des Gesamtüberlebens durchgeführt unter Verwendung einer modifizierten ITT- und PP-Population. Darüber hinaus wurden folgende OS Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Patientinnen wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. Explorative Analysen des Effekts von Baseline-Merkmalen und anderen Kovariaten wurden mit Cox-Regressionsmodellen durchgeführt. Es wurden Cox-Modelle mit der Behandlung (in das Modell gezwungen) und verschiedenen Kovariaten, die einzeln betrachtet wurden, und ein globales Cox-Modell mit der Behandlung (in das Modell gezwungen) und verschiedenen Kovariaten mit Rückwärtsselektion verwendet. Die folgenden Kovariaten wurden untersucht: • Alter (als kontinuierliche Kovariate eingegeben) • Endometriumkarzinomtyp: Typ I vs Typ II • Histologie: Endometrioid vs serös vs klarzellig vs Plattenepithelkarzinom vs andere • Tumorgad: Gx vs G1 vs G2 vs G3 vs G4 vs andere • Vorherige Strahlentherapie (ja vs nein) • Zeit seit der Diagnose (<12 Monate vs ≥12 Monaten) • Stadium der Erkrankung bei Studieneintritt (fortgeschrittene oder rezidivierende Erkrankung vs metastasierende Erkrankung) • Mögliche Zentrums-Effekte - Territorium (Nordamerika vs W/N-Europa vs Osteuropa)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Rekrutierungsvolumen („niedrige Rekrutierer“ vs „hohe Rekrutierer“)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientinnen: n=511 - AEZS-108: n=256 - Doxorubicin: n=255 Randomisierte Patientinnen mit verabreichter Studienmedikation: n=511 - AEZS-108: n=256 - Doxorubicin: n=255 Randomisierte Patientinnen mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): n=511 - AEZS-108: n=256 - Doxorubicin: n=255
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	AEZS-108 – Behandlungsabbruch: n=256 - Kardiologische Toxizität: n=5 - Tod: n=12 - Hinzukommende Krankheit: n=5 - Mangelnde Wirksamkeit: n=128 - Mangelnde Verträglichkeit: n=9 - Nichteinhaltung: n=3 - Andere: n=15 - Patientin erhielt maximale kumulative Lebensdosis von AEZS-108: n=61 - Studienabbruch durch Patientin: n=18 AEZS-108 – Studienabbruch/ Abbruch Follow-up: n=256 - Tod: n=197 - Andere: n=49 - Studie terminiert durch Sponsor: n=1 - Abbruch durch Patientin: n=9 Doxorubicin – Behandlungsabbruch: n=255 - Kardiologische Toxizität: n=10 - Tod: n=8 - Hinzukommende Krankheit: n=10 - Mangelnde Wirksamkeit: n=121 - Mangelnde Verträglichkeit: n=12 - Nichteinhaltung: n=0 - Andere: n=32 - Patientin erhielt maximale kumulative Lebensdosis von Doxorubicin: n=46

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Studienabbruch durch Patientin: n=16 Doxorubicin – Studienabbruch / Abbruch Follow-up: n=255 - Tod: n=189 - Andere: n=53 - Studie terminiert durch Sponsor: n=3 - Abbruch durch Patientin: n=10
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 09.07.2013 Abschluss der Studie: 02.02.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

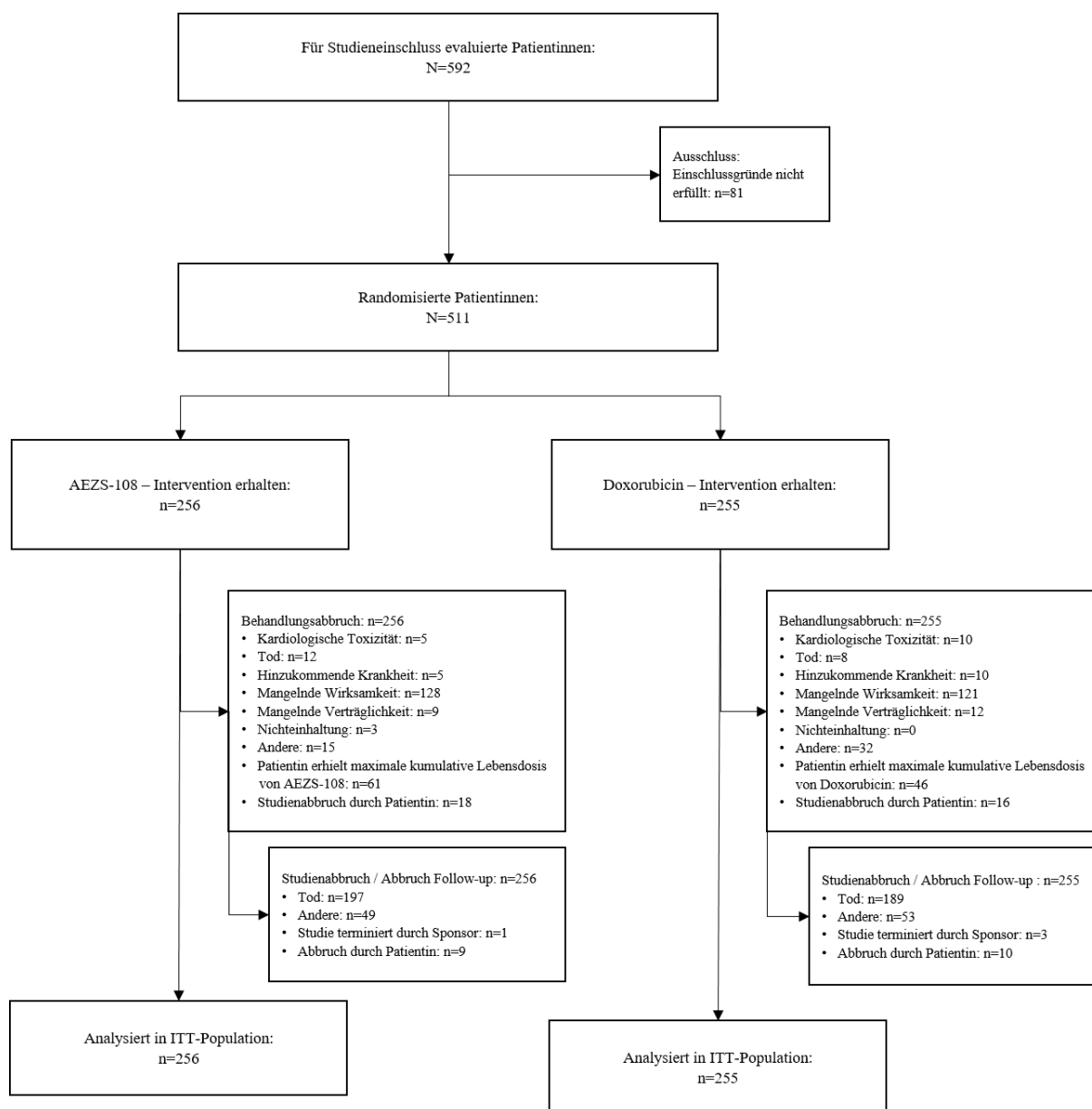


Abbildung 4-59: Flow-Chart der Studie ZoptEC

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik der IXAMPLE2 [McMeekin],

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel war herauszufinden, ob die Behandlung mit Ixabepilone zu einem verlängerten Gesamtüberlebens führte, im Vergleich zu einer Chemotherapie mit einem Therapeutikum (Paclitaxel oder Doxorubicin) bei Patientinnen mit fortgeschrittenen, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom. Weitere Studienziele waren progressionsfreies Überleben (PFS), die beste Gesamtansprechrate (ORR), die Dauer des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechens, und die Zeitspanne bis zum Ansprechen sowie die Verträglichkeit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene Phase III Studie (NCT00883116), in der die Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden (Ixabepilone oder Paclitaxel bzw. Doxorubicin)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht beschrieben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Frauen ≥ 18 Jahre mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines fortgeschrittenen, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom, nicht durch lokale Maßnahmen heilbar - Karnofsky Performance Status ≥ 70 - Messbares oder nicht messbares Fortschreiten der Erkrankung seit der letzten Behandlung zusammen mit einer fehlgeschlagenen vorherigen Platin-basierten Chemotherapie, unabhängig vom Krankheitsstadium - Bis zu 2 vorherige zytotoxische Chemotherapien, eine davon musste Platin-basiert sein - Beliebige Anzahl vorheriger nicht-zytotoxischer Behandlungen, z.B. monoklonale Antikörper, Zytokine, Signaltransduktions-Inhibitoren oder Hormontherapie - Vorausgegangene Strahlentherapie war erlaubt - Alle Anti-Karzinombehandlungen mussten 21 Tage vor Beginn der Studienbehandlung beendet sein, ausgenommen Hormontherapie; diese musste 1 Woche vor der Studienbehandlung beendet werden - Hormon-Ersatztherapie war erlaubt Ausschlusskriterien - Vorhandensein von Gehirnmastasen - Vorherige Behandlung mit Ixabepilone - Linksventrikuläre Auswurf fraktion von $< 50\%$, gemessen mittels Radionuklid-Angiographie oder Echokardiographie bei Patientinnen, deren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorausgegangene Behandlung kein Anthrazyklin (z.B. Doxorubicin) enthielt - Anamnese einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre ausgenommen Hautkrebs (kein Melanom), Karzinoma <i>in situ</i> des Gebärmutterhalses, Brustkrebs <i>in situ</i>, der nicht chemotherapeutisch behandelt wurde - Absolute Neutrophilen-Zahl <1500 mm³ - Thrombozyten <100,000 mm³ - Hämoglobin <9 g/dL - Gesamt-Bilirubin >1,5xULN - Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase >2,5xULN - Serum Kreatinin >1,5xULN - Sensorische oder motorische Neuropathien des CTCAE Grades ≥2 - Laufende Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Zentren in 19 Ländern (Nordamerika, Europa, Lateinamerika, Australien und Asien/Japan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patientinnen wurden randomisiert in einem 1:1 Verhältnis zu Ixabepilone 40 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion alle 21 Tage oder zu Paclitaxel 175 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion (oder entsprechend den Richtlinien des Instituts) alle 21 Tage oder Doxorubicin 60 mg/m² intravenös verabreicht entsprechend den Richtlinien des Instituts alle 21 Tage, abhängig von der vorher erhaltenen Behandlung. Patientinnen, die vorher mit einem Anthrazyklin behandelt wurden, wurden zufallsmäßig entweder zu Ixabepilone oder zu Paclitaxel zugeteilt. Patientinnen, die vorher nicht mit einem Anthrazyklin behandelt wurden, wurden zufallsmäßig entweder zu Ixabepilone oder zu Doxorubicin zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Progression der Erkrankung, unakzeptabler Toxizität, Studienausschluss oder für Patientinnen, die Doxorubicin erhielten, bis zum Erreichen der maximal erlaubten kumulativen Dosis von 500 mg/m².
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	Primärer Endpunkt war der Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen, behandelt mit Ixabepilone versus Kontroll-Chemotherapie (Paclitaxel oder Doxorubicin). Sekundäre Endpunkte waren PFS (nur Patientinnen mit messbarer Erkrankung), beste Gesamtansprechrate (ORR),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen und Toxizität. Die Tumorgroße, beurteilt mittels körperlicher Untersuchung und/oder bildgebenden Verfahren (Computertomographie [CT] und Magnetresonananzverfahren; ein spirales CT war bevorzugt), wurde alle 6 Wochen gemessen, beginnend mit dem Datum der Randomisierung über 52 Wochen, und danach alle 12 Wochen oder bis zur Progression der Erkrankung. Das Ansprechen und die Krankheitsprogression wurden beurteilt nach den Response Evaluation Criteria in Soliden Tumoren, [RECIST] Version 1.1. Unerwünschte Ereignisse (UEs), Laborwerte und andere Symptome wurden entsprechend der National Cancer Institute CTCAE Version 3.0 bewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht beschrieben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 496 Patientinnen in die Studie eingeschlossen; eine Fallzahlberechnung ist in der Publikation nicht angegeben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 176 Todesfälle berichtet wurden oder nachdem 300 Patientinnen randomisiert und über 6 Monate nachverfolgt wurden, je nachdem, was früher erfolgte. Wenn sich die Nachverfolgung der 300 Patientinnen zuerst ereignete, war eine Mindestanzahl von 160 Todesfällen erforderlich, bevor die Futility-Analyse durchgeführt werden konnte. Die Futility-Grenze, um die alternative Hypothese zurückzuweisen, wurde auf ein Hazard Ratio von 0,9 festgesetzt, die exakten Grenzen wurden jedoch erst zum Zeitpunkt der Analyse berechnet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben zur Randomisierung, die Stratifizierung erfolgte nach folgenden Kriterien: • Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, • vorherige Anthrazyklin-Behandlung, • papilläres seröses oder klares Zellkarzinom • nach Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für OS waren 441 Todesfälle erforderlich, um eine Hazard Ratio (HR) von 0,74 zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erreichen, unter Anwendung eines zweiseitigen Log-rank Test mit einem alpha-Niveau von 0,05 mit einer 84%igen Power. Eine HR von 0,74 korreliert mit einer 2,8-monatigen Verlängerung des medianen OS für Patientinnen, die randomisiert wurden für Ixabepilone gegenüber der Kontrollbehandlung (10,8 versus 8 Monate). Die Power Berechnungen wurden adjustiert für eine geplante Interims-Analyse zur Futility, unter Anwendung einer Gamma (1,8) Funktion. Kaplan–Meier-Kurven für OS und PFS wurden für jeden Behandlungsarm erzeugt. Die Behandlungsarme werden mit einem stratifizierten Log rank Test verglichen. HR zusammen mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall (KI) wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportionalen-Hazard-Modell berechnet. Die Ansprechrate, ein zweiseitiges 95% KI, deskriptive Statistik für die Zeit bis zum Ansprechen, ein Kaplan–Meier Median and ein zweiseitiges 95% KI für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dauer des Ansprechens, wurden für jeden Behandlungsarm berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisiert: 496 (jeweils 248) Behandelt mit Ixabepilone: 248 Behandelt mit Kontrolle: 239 Es wurden alle Patientinnen (jeweils 248) für die Analyse berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ixabepilone: N=209 Fortschreiten der Erkrankung: n=130 Toxizität der Behandlung n=36 Maximaler klinischer Nutzen: n=13 Patientenwunsch: n=13 Tod: n=6 UE unabhängig von der Studienbehandlung: n=5 Studienkriterien treffen nicht mehr zu: n=2 Einwilligung zurückgezogen: n=1 Andere Gründe: n=3 Kontrollbehandlung (Doxorubicin oder Paclitaxel): N=210 Fortschreiten der Erkrankung: n=127 Toxizität der Behandlung n=16 Maximaler klinischer Nutzen: n=46 Patientenwunsch: n=5 Tod: n=2 UE unabhängig von der Studienbehandlung: n=10 Studienkriterien treffen nicht mehr zu: n=1 Einwilligung zurückgezogen: n=2 Lost to follow-up: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Über einen Zeitraum von 29,6 Monaten, zwischen 17. August 2009, und 7. Februar 2012, wurden 496 Patientinnen randomisiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Interims-Analyse der Futility für OS (219 Ereignisse) favorisierte den Kontrollarm (Chemotherapie) (HR=1,3 [95% KI: 1,0–1,7], stratifizierter Log rank Test p=0,0397). Hieraus war abzuleiten, dass die Studie ihr primäres Ziel nicht erreichen würde, einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich Verlängerung des Überlebens für Patientinnen in der Ixabepilone Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachzuweisen. Die Studie überschritt die zuvor festgelegte Grenze für OS (HR=0,87) und wurde daher aufgrund eines unvorteilhaften Nutzen/Risiko Verhältnisses für Ixabepilone gegenüber der Kontrollgruppe vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

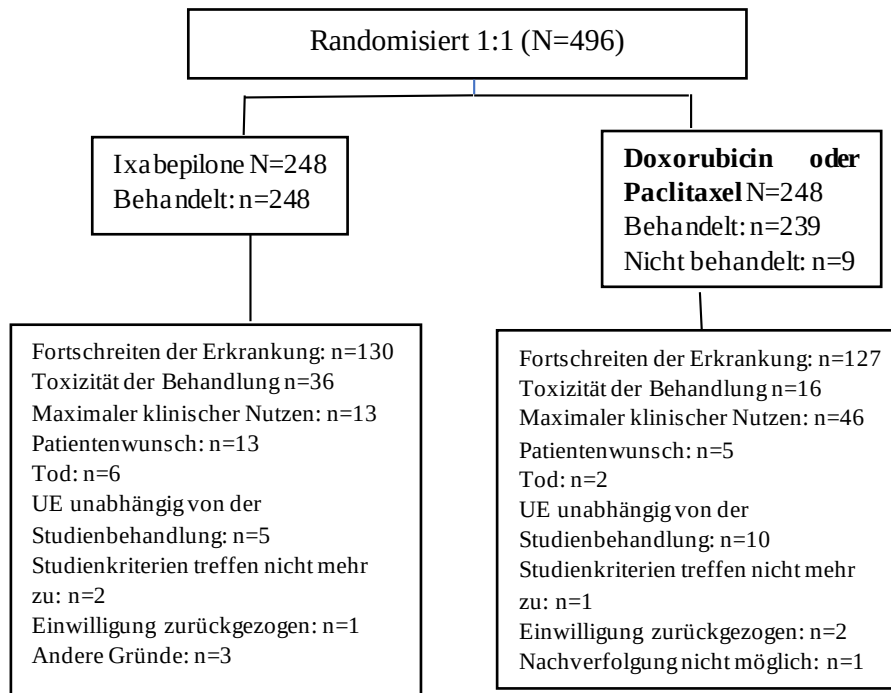


Abbildung 4-60: Flow-Chart der Studie Ixample2

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Rubinstein et al. nach TREND:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Wiederholte Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel bei rezidivierendem Endometriumkarzinom: Eine retrospektive Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Zusammenfassung: Es wurde eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer Platin-basierten Chemotherapie erneut behandelt wurden, durchgeführt. Die mittlere Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Zwanzig Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen und wurden im Median 25 Monate, ausgehend von ihrer ursprünglichen Behandlung, mit Paclitaxel und Carboplatin, weiter behandelt.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Frauen mit einem Endometriumkarzinom erhalten häufig Paclitaxel und Carboplatin als adjuvante Folgelinien-Chemotherapie. Allerdings gibt es bei Krankheitsprogression keine Standard-Chemotherapie, wenn bereits in einer vorherigen Therapielinie Paclitaxel und Carboplatin gegeben wurden. Da Daten -extrapoliert aus Untersuchungen zu Ovarialkarzinomen - Hinweise geben, dass Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom von einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Platin-basierten Chemotherapie profitieren können, wurde eine retrospektive Analyse an diesen Patientinnen durchgeführt.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling-Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 wurden mittels der institutionellen Datenbank des MSKCC Patientinnen identifiziert, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten und beim erneuten Auftreten der Erkrankung nochmals mit dieser Kombinationschemotherapie behandelt wurden. Dabei wurden 20 Patientinnen mit einem medianen Alter von 67 Jahren identifiziert.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin nach dem ersten chirurgischen Eingriff für 3 – 7 Zyklen (Median: 6 Zyklen). 55% der Patientinnen erhielten eine postoperative Strahlenbehandlung. 65% der Patientinnen erhielten außerdem noch eine zusätzliche Therapie vor der erneuten Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin, wie eine Hormontherapie (10%), einen chirurgischen Eingriff (20%) oder eine Strahlentherapie (35%). Die Patientinnen erhielten in der Folgetherapie im Median 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin.
5	Spezifisches Studienziel	Feststellung der Dauer des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, die bei Krankheitsprogress nach vorheriger Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin erneut mit dieser Kombinationschemotherapie behandelt wurden.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Untersuchte Zielkriterien: - Gesamtüberleben (OS) - Progressionsfreies Überleben (PFS) - Demographische Daten - Behandlungsdosierungen - Ansprechraten auf die Behandlung (<i>Complete Response [CR], Partial Response [PR], Overall Response</i>) - Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>) Retrospektive Analyse: Ein verblindeter und unabhängiger Radiologe evaluierte das Ansprechen auf Grundlage der RECIST v1.1-Kriterien. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das mediane PFS bis zur erneuten Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel, das PFS und OS ab erneuter Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel (ab Zyklus 1, Tag 1) und das OS ab Erstdiagnosestellung zu bestimmen.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht zutreffend
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Retrospektive Datenanalyse. Allerdings war der beurteilende, unabhängige Radiologe, der das Ansprechen der Patientinnen gemäß RECIST v1.1 bewertete, verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Nicht zutreffend
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Kaplan-Meier-Methode zur Bestimmung von OS und PFS; ansonsten deskriptive Statistik. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit der Software Prism GraphPad Version 6 erstellt.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Identifizierung der geeigneten Patientinnen und die retrospektive Analyse erfolgten von Januar 2000 bis Dezember 2014.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Patientinnen- und Tumorcharakteristika bei Diagnosestellung (n=20) • Medianes Alter (Spannweite): 67 Jahre (40-83 Jahre) • Medianer BMI (Spannweite): 30 kg/m² (23-44 kg/m²) • Komorbiditäten: Diabetes (n=2; 10%), Bluthochdruck (n=12; 60%), Hyperlipidämie (n=8; 40%), koronare arterielle Erkrankung (n=3; 15%) • FIGO-Stadium: I (n=5; 25%), II (n=3; 15%), III (n=7; 35%), IV (n=5; 25%) • Histologie: endometrioid (n=3; 15%), serös (n=7; 35%), Karzinosarkom (n=7; 35%), gemischt (endometrioid/serös; n=3; 15%)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	N=20
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Diese retrospektive Studie kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass bestimmte Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren vorherige Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin mindestens sechs Monate vor Beginn der Folgetherapie abgeschlossen wurde, durch eine erneute Behandlung mit dieser Kombinationschemotherapie mit einer Ansprechrates von 50% profitieren können. Es gab keine Patientin mit CR, 10 Patientinnen (50%) zeigten PR, 3 Patientinnen (15%) eine stabile Erkrankung, 2 Patientinnen (10%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einen Krankheitsprogress bei bestem Ansprechen and 5 Patientinnen (20%) waren nach RECIST v1.1 nicht beurteilbar. Es wurden im Median 6 Zyklen (Spannweite: 2-9 Zyklen) Paclitaxel/Carboplatin verabreicht. 4 Patientinnen (20%) wechselten zu Paclitaxel als Einzeltherapie aufgrund einer Carboplatin-Allergie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts setzte eine Patientin die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel fort und eine beendete die Behandlung mit PR. Die übrigen Patientinnen (n=18; 90%) erhielten im Median 2,5 weitere Behandlungslinien (Spannweite: 1-6 Behandlungslinien). Das mediane PFS bzw. OS der erneuten Behandlung betrug 10 bzw. 27 Monate. Das mediane OS ab Erstdiagnosestellung betrug 74 Monate.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse	Nicht berichtet
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Nicht zutreffend
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nur eine geringe Anzahl von analysierten Teilnehmerinnen aus nur einer Datenbank, daher Selektionsbias erwartet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen jedoch bereits publizierte Daten.
22	Bewertung der Evidenz	Evidenzlevel V, da Fallstudien, Expertenmeinung
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Nicht verfügbar

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Makker et al. (2013) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Behandlung von fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Doxorubicin bei Patientinnen mit Krankheitsprogress nach Behandlung mit Paclitaxel/Carboplatin: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), Erfahrungen aus den Jahren 1995-2009 Zusammenfassung: Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden in der Datenbank des MSKCC Patientinnen mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Stadien I-IV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		identifiziert, die Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung und in der Folgetherapie Doxorubicin allein erhalten hatten. Insgesamt wurden so 17 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen. Die Behandlung ergab kein objektives Ansprechen und PFS war sehr kurz (2 Monate). Doxorubicin muss daher in dieser Patientengruppe als ungeeignet angesehen werden.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom haben eine geringe Lebenserwartung und es gibt nur wenige Behandlungsmöglichkeiten für eine progrediente Erkrankung. Eigene Daten des MSKCC sowie Daten anderer Studien zeigen einen hohen Bedarf für eine wirksame Zweitlinientherapie bei fortschreitender Erkrankung. Doxorubicin könnte zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben beitragen und wurde daher als Zweitlinientherapie nach Erstlinienbehandlung mit Paclitaxel/Carboplatin untersucht.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling-Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Aus der Datenbank des MSKCC wurden Patientinnen mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Stadien I-IV identifiziert, die vor der Behandlung mit Doxorubicin eine adjuvante Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel im MSKCC von 1995 bis 2009 erhalten hatten. Die Patientinnen mussten sich einer totalen, abdominalen Hysterektomie, einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie und einer maximalen Resektion aller groben intraabdominalen Tumore einschließlich Tumore im Beckenbereich sowie einer Entfernung aller makroskopisch beteiligter para-aortaler und pelviner Lymphknoten unterzogen haben. Erlaubt waren intravaginale Bestrahlung oder Strahlenbehandlung im Beckenbereich als Teil der adjuvanten Behandlung. Alle Patientinnen mussten eine messbare Erkrankung entsprechend der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) zum Zeitpunkt der Behandlung mit Doxorubicin aufweisen. Patientinnen mit einem Karzinosarkom wurden nicht eingeschlossen.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel (175 mg/m ²) und Carboplatin (AUC 6) i.v. alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff. Eine Patientin mit einem Stadium IIIB-, high-grade serösen Karzinom erhielt eine intravaginale Strahlenbehandlung mit adjuvanter Gabe von Carboplatin und Paclitaxel. Zum Zeitpunkt des messbaren Fortschreitens der Erkrankung erhielten alle 17 Patientinnen innerhalb dieser Studie Doxorubicin (60 mg/m ²) i.v. alle 3 Wochen.
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit von Doxorubicin als Zweitlinienbehandlung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung nach adjuvanter Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel progredient ist.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Untersuchte Zielkriterien: - Demographische Daten - Behandlungsdosierungen - Nebenwirkungen - Medianes PFS nach Paclitaxel/Carboplatin- bzw. Doxorubicin-Behandlung, bestimmt ab Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Medianes OS nach Paclitaxel/Carboplatin- bzw. Doxorubicin-Behandlung, bestimmt ab Behandlungsbeginn bis Tod oder dem Datum der letzten Follow-up-Untersuchung. - Toxizität, beurteilt anhand der klinischen Dokumentation. Toxizität wurde vom behandelnden Arzt bei jeder Visite beurteilt und der Schweregrad gemäß Version 4.0 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bestimmt.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	17 Patientinnen wurden analysiert; es gab keine Fallzahlbestimmung
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	Nicht zutreffend
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Nicht zutreffend
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Da keine Patientinnen im Frühstadium identifiziert wurden, wurden alle Patientinnen als eine Gruppe analysiert: Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die bei Krankheitsprogress nach adjuvanter Behandlung mit Paclitaxel/Carboplatin eine Zweitlinienbehandlung mit Doxorubicin erhalten haben und deren Erkrankung messbar ist. Die Lokalisationen des Tumors bei erstem Krankheitsprogress nach Paclitaxel/Carboplatin-Behandlung und bei Krankheitsprogression nach Doxorubicin-Behandlung wurden klassifiziert als vaginal, pelvine, Leber, Abdomen, Lunge, peritoneale Karzinomatose sowie inguinale, para-aortale und retroperitoneale Lymphknoten. Patientinnen mit multiplen Lokalisationen bei erstem Krankheitsprogress wurden pro Lokalisation einzeln gezählt. Das mediane OS und PFS sowie die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Alle Analysen wurden mit SAS 9.1 durchgeführt.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Nicht verfügbar
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Es wurden Patientinnen in die Analyse aufgenommen, die nach Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung eine Zweitlinienbehandlung mit Doxorubicin im MSKCC von 1995 bis 2009 erhalten hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Von den 17 analysierten Patientinnen waren 16 zum Zeitpunkt der Analyse an ihrer Erkrankung verstorben. Weitere Charakteristika: - Medianes Alter (Spannweite): 57 Jahre (36-78 Jahre) - FIGO-Stadium: IIIA, IIIB, IIIC (jeweils n=1; jeweils 5,9%), IVB (n=14; 82,4%) - Histologischer Subtyp: - o Endometrioid: n=5 (29,4%) - o Serös: n=5 (29,4%) - o Gemischter Zelltyp: n=4 (23,5%) - o Undifferenziert: n=2 (11,8%) - o Klarer Zelltyp: n=1 (5,9%) - 16 Frauen waren Kaukasier, 1 Afroamerikanerin - ECOG-Performance-Status: 0: n=8, 1: n=7, 2: n=2 - CA-125: <35 U/mL: n=13; >35 U/mL: n=4
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	N=17
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Das mediane PFS ab Ende der Paclitaxel/Carboplatin-Behandlung betrug 8,0 Monate (95% KI: 4,5-13,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Wiederauftretens wurden alle 17 Patientinnen mit Doxorubicin als Zweitlinientherapie behandelt. Keine Patientin erreichte eine stabile Erkrankung als objektives Ansprechen. Das mediane PFS dieser Kohorte im Anschluss an die Doxorubicin-Behandlung betrug 2,1 Monate (95% KI: 0,95-2,7 Monate). Das mediane OS betrug 5,8 Monate (95% KI: 1,0-15,0 Monate). Nur eine Patientin lebt noch; ihre mediane Nachverfolgungszeit beträgt 49,4 Monate. Die vorherrschenden Doxorubicin-assoziierten Grad 2-Toxizitäten waren Übelkeit und Erbrechen (18,8%), Fatigue (18,8%) und Neutropenie (12,5%). Es gab keine Grad 3 oder 4-Toxizitäten.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die vorherrschenden Grad 2-Toxizitäten während der Doxorubicin-Behandlung umfassten Übelkeit und Erbrechen (18,8%), Fatigue (18,8%) und Neutropenie (12,5%). Es gab keine Grad 3 oder 4-Toxizitäten.
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Keine weitere Analyse
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nur eine geringe Anzahl von analysierten Teilnehmerinnen aus nur einer Datenbank, daher Bias hinsichtlich der Auswahl.
22	Bewertung der Evidenz	Evidenzlevel V, Fallstudien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Nicht verfügbar

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Julius et al. (2013) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Bewertung der pegylierten liposomalen Doxorubicin-Dosis auf das Nebenwirkungsprofil und die Ergebnisse bei der Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom. Zusammenfassung: Der Effekt der pegylierten liposomalen Doxorubicin (PLD)-Dosis wurde in einer retrospektiven Datenauswertung hinsichtlich der Gesamtergebnisse und der Inzidenz von häufigen unerwünschten Ereignissen untersucht. Bei den 60 identifizierten Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom, die einen Krankheitsprogress nach einer vorherigen Chemotherapie aufwiesen, wurden 122 Nebenwirkungen berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Übelkeit, palmar-plantare Erythrodysesthesie (PPE), Muskelschwäche, Mukositis und periphere Neuropathie. Es gab keine Unterschiede in progressionsfreiem Überleben (PFS) oder (TTP) im Hinblick auf die verschiedenen PLD-Dosen, jedoch gab es einen Trend hinsichtlich einer längeren Überlebenszeit mit der Dosis 40 mg/m².
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	Bei rezidivierendem Endometriumkarzinom hat die Kombination von verschiedenen Behandlungsregimen (Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Doxorubicin) im Vergleich zu entsprechenden Monotherapien überlegene Ansprechraten, PFS und Gesamtüberleben (OS) gezeigt, wobei sich jedoch die Toxizität der Behandlung erhöhte. PLD ist eine Nanopartikel-Neufomulierung von Doxorubicin mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil, v. a. im Hinblick auf Cardiotoxizität. Da es nur wenig Daten gibt, die die Anwendung von PLD in der Behandlung des Endometriumkarzinoms unterstützen, wurde der Einsatz von PLD in dieser retrospektiven Datenauswertung hinsichtlich Wirksamkeit und der Häufigkeit des Auftretens schwerer Nebenwirkungen untersucht.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien,	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein progredientes Endometriumkarzinom ab dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Sampling-Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	01. Januar 1996 bis zum 30. Juni 2006 an der Universität von Texas M. D. Anderson Cancer Center (UTMDACC) erhalten hatten. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m ² (FDA genehmigte Dosis), in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m ² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m ² oder 30 mg/m ² für die Behandlung des Endometriumkarzinoms erhalten. Alle identifizierten Patientinnen hatten mindestens eine Chemotherapie vor der Behandlung mit PLD erhalten.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	PLD wurde in der Dosierung 30–50 mg/m ² verabreicht, wobei die meisten Patientinnen 40 mg/m ² als Startdosis erhielten. Bei 29% der Patientinnen musste die Dosis reduziert werden.
5	Spezifisches Studienziel	Bestimmung der Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bei Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, die mit PLD behandelt wurden, erhöhen. Außerdem wurde die klinische Wirksamkeit von PLD beurteilt.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	- Demographische Daten - Komorbiditäten - BMI bei Therapiebeginn - PLD-Dosis - Dauer der PLD-Behandlung - CA-125-Spiegel während der Behandlung - Nebenwirkungen und Gründe für Therapieabbruch - Therapieansprechen - Anwendung unterstützender Maßnahmen - TTP - Medianes PFS - Medianes Gesamtüberleben Zur Beurteilung der Nebenwirkungen wurde das Auftreten, die Dauer und die Behandlung zur Linderung der Symptome ausgewertet. Mehr als 50% Zunahme in der Summe der Produkte der bi-dimensionalen Durchmesser aller messbaren Läsionen wurde als Progression gewertet. Im Falle einer Karzinomatose wurde Progression anhand der klinischen Einschätzung und korrelierenden Veränderungen der CA-125-Spiegel beurteilt. Die National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC v3.0) wurden angewendet, um die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen zu bewerten. Der Zusammenhang zwischen der PLD-Dosis und acht Toxizitäten wurde bewertet, darunter Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Neutropenie, myokardiale Toxizität, Muskelschwäche und Schmerzen sowie periphere Neuropathie. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen Platin-Sensitivität und der Häufigkeit von palmar-plantarer Erythrodysästhesie (PPE) eingeschätzt. Eine Beziehung zwischen den beurteilten Toxizitäten, bereits bestehenden Komorbiditäten und Patienten-Charakteristika wie BMI, Alter, Ethnie sowie die Jahreszeit zum Beginn der Behandlung wurden ebenfalls untersucht. Komorbiditäten wurden in Organsysteme eingruppiert, um die Abhängigkeit zwischen Inzidenz der Nebenwirkungen und den verschiedenen Komorbiditäten zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	N=60, es gab keine Fallzahlschätzung
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	Nicht zutreffend
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Nicht zutreffend
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Das Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell wurde angewandt, um die Wirkung von PLD auf PFS zu untersuchen. Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurde berechnet als der Zeitraum zwischen dem Datum des Beginns des 1. Zyklus und dem Datum des letzten dokumentierten Zyklus für Patientinnen mit Krankheitsprogression. Zudem wurde eine TTP-Analyse durchgeführt. Die sekundären Ziele der Studie waren: 1) Einfluss der PLD-Dosis auf das Therapieansprechen 2) Einfluss der PLD-Dosis auf die Inzidenz von PPE 3) Einfluss von Kühlmethoden auf die Inzidenz und den Grad von PPE. Pearsons Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact Test wurden angewendet, um die Beziehung zwischen der PLD-Dosis und der Häufigkeit der Progression zu untersuchen. Die Tests wurden auch angewendet, um den Zusammenhang zwischen Inzidenz von PPE und der PLD-Dosis bzw. zwischen der Inzidenz von PPE und Kühlmethoden zu untersuchen. Schließlich wurden dieselben Tests auch verwendet, um den Zusammenhang zwischen Platin-Sensitivität und PPE festzustellen. Um den Zusammenhang zwischen der PLD-Dosis und jeder der untersuchten acht Toxizitäten zu evaluieren, wurde ein Test zur Bestimmung eines Trends über geordnete Gruppen hinweg durchgeführt. Zusammenfassende Statistiken wurden zur Beschreibung des CA-125-Ansprechens in den ersten 6 Zyklen, für die Dosis im 1. Zyklus und die Gründe für eine Dosisreduktion verwendet.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Nicht verfügbar
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	Retrospektive Analyse der klinischen Daten von Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein progredientes Endometriumkarzinom ab dem 01. Januar 1996 bis zum 30. Juni 2006 erhielten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	- Mittleres Alter: 66,8 Jahre - Mittlerer BMI: 29,8 kg/m² - Mittlere Anzahl vorheriger Chemotherapien: 2 - Mittleres CA-125-Ansprechen: - o Zyklus 1: 922,4 - o Zyklus 2: 1048,1 - o Zyklus 3: 656,9 - o Zyklus 4: 420,9 - o Zyklus 5: 250,6 - o Zyklus 6: 390,6 - Mittlere Anzahl an PLD-Zyklen: 4,72 - Mittlere Dosis pro Zyklus: 63 mg - Mittlere kumulative Dosis: 306 mg - Ethnie: Weiße (73,3%), Hispanier (10,0%), Afroamerikaner (16,7%) - Komorbiditäten: Diabetes (15%), Hypertonie (60%), andere kardiovaskuläre Erkrankungen (26,6%)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	N=60
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Es gab keine Unterschiede im PFS oder in der TTP im Hinblick auf die PLD-Dosen, jedoch gab es einen Trend hinsichtlich einer längeren Überlebenszeit mit der Dosis 40 mg/m ² . Auch wenn es keine Assoziation zwischen der PLD-Dosis und aufgetretenen Nebenwirkungen gab, wurde ersichtlich, dass eine höhere Anzahl an Behandlungszyklen die Inzidenz von Toxizitäten erhöhte. Die Behandlung mit 6 oder mehr PLD-Zyklen war demnach verbunden mit einer angestiegenen Häufigkeit von Neutropenien (p=0,045), peripheren Neuropathien (p=0,004) und PPE (p<0,001). Fünf (8,3%) Patientinnen brachen die Behandlung wegen Toxizität ab. Kühlmethoden wurden bei 19 Patientinnen eingesetzt, um PPE zu verhindern, bei 9 dieser Patientinnen allerdings erfolglos.
18	Zusätzliche Analysen	
19	Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse	Bei 60 teilnehmenden Patientinnen wurden 122 Nebenwirkungen berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Übelkeit (18,9%), palmar-plantare Erythrodysesthesie (PPE) (16,4%), Muskelschwäche (12,3%), Mukositis (10,7%) und periphere Neuropathie (9,8%). Bei 17 Patientinnen (28%) war eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Die Behandlung mit 6 oder mehr PLD-Zyklen war verbunden mit einer angestiegenen Häufigkeit von Neutropenien (p=0,045), peripheren Neuropathien (p=0,004), und PPE (p<0,001).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Keine weiteren Angaben
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Teilnehmerinnen aus nur einer Datenbank, daher Bias hinsichtlich der Auswahl.
22	Bewertung der Evidenz	Evidenzlevel V, Fallstudien
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Nicht verfügbar

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazgani et al. (2008) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Erneuter Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidiertem Endometriumkarzinom - Erfahrung der British Columbia Cancer Agency Zusammenfassung: In einer retrospektiven Analyse wurde der erneute Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel an Patientinnen untersucht, die bereits anfänglich mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden und dabei einen Krankheitsprogress aufgewiesen hatten. Komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) wurde bei 42% der Patientinnen mit endometrioidem Karzinom erreicht. In der Gruppe mit papillär-serösem Typ zeigten 50% CR oder PR. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) ab dem ersten Rezidiv betrug 8 Monate bei endometrioider und 9 Monate bei papillär-seröser Histologie. Das Gesamtüberleben (OS) betrug entsprechend 15 Monate bzw. 26 Monate ab dem ersten Rezidiv.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	Es gibt kaum Daten zur Wirksamkeit von Carboplatin/Paclitaxel als Zweitlinientherapie beim rezidivierenden Endometriumkarzinom nach Einsatz einer Platin-Taxan-Kombination. Erfahrungen beim Ovarialkarzinom zeigen, dass der erneute Einsatz von Carboplatin mit Paclitaxel in der "Platin-sensitiven" Population wirksam ist. Daher wurde der erneute Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel an Patientinnen untersucht, die anfänglich mit Carboplatin plus Paclitaxel behandelt wurden und einen Krankheitsprogress zeigten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling-Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die in dieser Studie analysierten Daten zu Patientinnen mit einem rezidierten Endometriumkarzinom nach anfänglicher Carboplatin/Paclitaxel-Behandlung stammen aus der Datenbank der British Columbia Cancer Agency. In diese Datenbank wurden neu diagnostizierte Hoch-Risiko-Patientinnen mit Endometriumkarzinom ab Juni 1995 aufgenommen, die nach den institutionellen Richtlinien der British Columbia Cancer Agency-Zentren mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gemäß dem GOENDCAT (Gynecologic Oncology Endometrial Carboplatin Taxol)-Protokoll behandelt wurden.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Bei der ersten Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel wurden folgende Dosen angewandt: Carboplatin AUC 5 oder 6 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 Stunden für alle Patientinnen. Es gab keine vorgeschriebene Standardtherapie für die Patientinnen nach einem Rezidiv. Die Wahl wurde entsprechend vom behandelnden Arzt getroffen und konnte keine weitere Behandlung, eine Hormontherapie, einen chirurgischen Eingriff, eine Strahlenbehandlung oder Chemotherapie umfassen. Wurde Carboplatin plus Paclitaxel nach einem Rezidiv erneut eingesetzt, so wurde folgende Dosis angewandt: Carboplatin AUC 5 oder 6 plus Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 Stunden alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Toxizität.
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit der erneuten Gabe von Carboplatin und Paclitaxel bei Frauen mit rezidiertem Endometriumkarzinom.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	- Therapieansprechen, beurteilt anhand der RECIST-Kriterien (Tormessungen wurden anhand bildgebender Verfahren durchgeführt und Tumormarker wurden nicht eingesetzt) - o Vollständiges Ansprechen (CR), definiert als vollständiger Rückgang der Erkrankung - o Partielles Ansprechen (PR), definiert als ein mindestens 30%iger Rückgang der Summe der längsten Ausdehnung aller messbaren Läsionen ohne Progression einer bereits bestehenden Läsion oder Entwicklung einer neuen Läsion. - Progressive Erkrankung (PD), definiert als eine mindestens 20%ige Zunahme der Summe der längsten Ausdehnung aller Läsionen oder Entwicklung einer neuen Läsion oder symptomatische Verschlechterung in Abwesenheit einer bildgebenden Bestätigung der PD, die zum Therapieabbruch führte. - Stabile Erkrankung (SD), definiert als jeder Zustand, der die oben genannten Kriterien für Patientinnen mit messbarer Erkrankung nicht erfüllte. Wenn die Patientin eine evaluierbare aber nicht messbare Erkrankung hatte, wurde sie als NED (nicht evaluierbare Erkrankung) gezählt, bis eine Krankheitsprogression unter Behandlung eintrat. - PFS und OS, definiert als Zeitraum ab Datum des Rezidivs.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim	N=111, es wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Analysen und Abbruchregelungen)	
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Patientinnen wurden wegen ihrer unterschiedlichen genetischen Profile und Outcomes aufgeteilt in Patientinnen mit endometrioiden und papillären serösen Pathologien. Jede Komponente eines papillären, serösen Karzinoms innerhalb eines gemischten histologischen Musters führte zur Einstufung als papillär-serös.
9	Verblindung	Nicht zutreffend
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Nicht zutreffend
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Für Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Der Log-rank-Test wurde zum Vergleich von Patientinnen, die nicht erneut mit einer beliebigen Chemotherapie behandelt wurden, mit Patientinnen, die nicht mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, verwendet. Ein Korrelationskoeffizient wurde zur Einschätzung der Assoziation zwischen der Zeit bis zum ersten Rezidiv und der Zeit bis zum zweiten Rezidiv berechnet.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Nicht verfügbar
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Ab Juni 1995 wurden Patientinnen aus der Datenbank der British Columbia Cancer Agency Zentren in die retrospektive Analyse aufgenommen. Der Datenschnitt wurde im August 2007 vorgenommen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Unter den 200 identifizierten, neu diagnostizierten Patientinnen befanden sich 111 Patientinnen mit einem Rezidiv des Endometriumkarzinoms. Folgende Behandlungen wurden beim ersten Krankheitsprogress eingesetzt: keine Behandlung (n=33), chirurgisch (n=4), Hormone (n=8), Bestrahlung (n=14) und Chemotherapie (n=52). Es sind keine weiteren Angaben bzgl. der Patientencharakteristika gegeben.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	N=111
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Grades oder Stadiums der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen denjenigen, die erneut oder nicht erneut mit Chemotherapie oder mit Carboplatin/Paclitaxel behandelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden, und denjenigen, die ein anderes Medikament erhielten. Die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel behandelten Patientinnen stellten eine ausgewählte Subgruppe dar, da nur diejenigen mit initialem Ansprechen oder die adjuvant behandelten Patientinnen Carboplatin/Paclitaxel in der Folgelinie angeboten bekamen. CR oder PR wurde bei 8 (42%) Patientinnen mit endometrioidem Karzinom erreicht. In der Gruppe mit papillär-serösem Typ zeigten 6 (50%) CR oder PR. Das mediane PFS ab dem ersten Rezidiv betrug 8 Monate bei endometrioider und 9 Monate bei papillär-seröser Histologie. OS betrug entsprechend 15 Monate bzw. 26 Monate ab dem ersten Rezidiv. Es fand sich eine statistisch signifikante Korrelation (0,49, p=0,011) zwischen der Zeit bis zum ersten Rezidiv und der Zeit vom ersten Rezidiv bis zum zweiten Rezidiv, einem Surrogat für das Ansprechen und die Tumorbilologie.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Nicht zutreffend
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Teilnehmerinnen aus nur einer Datenbank, daher Selektionsbias erwartbar.
22	Bewertung der Evidenz	Evidenzlevel V, retrospektive Datenanalyse
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Nicht verfügbar

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 217216 nach STROBE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Abstract	Vergleich der Behandlungsergebnisse zwischen Dostarlimab und anderen verfügbaren Behandlungen für Patientinnen in UK mit rezidivierendem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom unter Verwendung eines synthetischen Kontrollarms unter Praxisbedingungen (real world)
	Einleitung	

2	Hintergrund/Rationale	Hintergrund Das Endometriumkarzinom (EC) ist die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in der westlichen Welt. Jedes Jahr werden nahezu 100,000 neue Fälle in der EU und in UK registriert. Die Prognose des EC ist gut, wenn es frühzeitig diagnostiziert wird, aber etwa 25% der Patientinnen erleiden einen Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre der initialen Behandlung. Behandlungsoptionen für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC, bei denen die Erkrankung während oder nach der Erstlinientherapie fortschreitet, sind begrenzt. Daher wurde von GSK eine Phase I Studie mit Dostarlimab (GARNET) initiiert, ein Antikörper gegen den programmierten Zelltod. Bei der Studie handelt es sich um eine laufende, multizentrische, offene First-in-Human-Studie, die eine Dosis-Eskalation und Dosis-Erweiterung beinhaltet. Die Expansionskohorten sollen die Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Aktivität des Anti-PD-1-Antikörpers Dostarlimab untersuchen. In dieser Studie konnte für Dostarlimab ein klinisch bedeutsames und dauerhaftes Ansprechen bei Patientinnen mit fortgeschrittenen und metastasierenden soliden Tumoren gezeigt werden, mit einer objektiven Ansprechrate von 44,7% bei 103 Patientinnen mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) EC. Basierend auf diesen initialen Erkenntnissen der frühen Phase der GARNET-Studien beantragte GSK bei der EMA eine frühzeitige Zulassung von Dostarlimab für die Indikation rezidivierendes oder fortgeschrittenes EC. Als Teil des britischen Health Technology Assessment (HTA)-Antrags müssen Belege für die relative Wirksamkeit von Dostarlimab im Vergleich zu den derzeit in UK eingesetzten Behandlungen vorgelegt werden. Um dies zu erreichen, wurde das Studienprotokoll (eindeutige Kennung 217216; Endgültige Version 1.0 30MAR2021) aufgesetzt, unter Verwendung der Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs)-Methode, um die klinischen Ergebnisse zwischen Dostarlimab (Daten aus GARNET) und aktuellen Behandlungs-Paradigmen zu vergleichen, wobei reale Daten aus einer separaten Studie mit fortgeschrittenen/rezidierten EC-Patientinnen verwendet wurden. Für diese Studie wurden routinemäßig verknüpfte Gesundheitsdaten auf Patientenebene verwendet, die über das National Cancer Registry Analysis System (NCRAS) in Großbritannien verfügbar sind.
---	-----------------------	--

3	Zielsetzungen	Das Ziel dieser Analyse war, die Wirksamkeit von Dostarlimab gegenüber den aktuellen Standardtherapien (UK Behandlungsparadigmen) auf Grundlage einer externen Kontrolle unter Verwendung der MAIC-Methode zu vergleichen und zu beschreiben. Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen, behandelt mit Dostarlimab in der GARNET-Studie gegenüber einer ähnlichen Kohorte, die Standardtherapien unter Praxisbedingungen erhielt.
-	Methoden	
4	Studiendesign	In dieser Studie wurde eine MAIC-Technik verwendet, um die Wirksamkeit von Dostarlimab im Vergleich zu Patientinnen in UK, die die aktuellen Behandlungsparadigmen erhalten, abzuschätzen. Der aktive Behandlungsarm für dieses Studiendesign bestand aus den Längsschnittdaten auf Patientenebene für Dostarlimab, die aus der GARNET-Studie verfügbar waren, und der Vergleichsarm bestand aus aggregierten zusammengefassten realen Daten, die über das NCRAS in UK verfügbar waren. Die MAIC-Technik wird speziell in Situationen verwendet, in denen individuelle Patientendaten (IPD) für eine Behandlung, aber nur aggregierte zusammenfassende Informationen für den gewünschten Komparator verfügbar sind. Die MAIC-Methode gewichtet die IPD einer Studie/Behandlung so neu, dass die zusammengefassten Baseline-Merkmale zwischen den beiden Studien ausgeglichen werden. Dadurch wird eine Form der Pseudo-Randomisierung zwischen den Studien hergestellt. Nach der Neugewichtung/Matching wurden die Ergebnisse der Studie mit IPD unter Verwendung der gewichteten IPD neu analysiert und mit der Real-World-Evidence (RWE)-Kohorte verglichen.

5	Rahmen/Setting	Der Dostarlimab-Behandlungsarm stammte aus der Kohorte A1 von Teil 2B der einarmigen Phase-I-Studie GARNET (Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR] oder hohe Mikrosatelliten-Instabilität [MSI-H] EC-Kohorten). Die MAIC-Analysen wurden unter Verwendung der Safety-Population (auch Intent-to-treat [ITT]-Analyse-Datensatz genannt) durchgeführt, das alle Teilnehmer mit dMMR/MSI-H EC einschloss, die unabhängig von der Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs IA2 ab März 2020 eine beliebige Dosierung von Dostarlimab erhielten (N=129 Patientinnen). ‘Real-World’-Endometriumkarzinom-Kohorten-Studie: Eine deskriptive, nicht-interventionelle Studie wurde durchgeführt, unter Verwendung von Patientendaten einer UK-Gesundheitsdatenbank, verfügbar über das Register NCRAS, um Charakteristika, Behandlungen und deren Ergebnisse von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC zu beschreiben. Das NCRAS fasst Patientendaten aus unterschiedlichen Quellen zusammen, um ein Karzinom-Analyse-System zu erstellen, welches es ermöglicht, Patientinnen in ihren Behandlungsphasen nachzuverfolgen. Die Daten wurden im Zeitraum vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2018 gesammelt. Dieses Zeitfenster spiegelt die letzte verfügbare Momentaufnahme der Registrierung von Karzinomen wider. Ab Studieneintritt wurden die Patientinnen prospektiv nachverfolgt, bis zum Eintreten der relevanten Ereignisse wie Behandlungsart oder Tod. Patientinnen wurden zensiert zum Zeitpunkt des Wegzugs aus UK oder dem Ende der Studienperiode. Als Zeitpunkt des Fortgangs aus UK wurde der Zeitpunkt gewählt, zu dem eine Patientin nach Diagnosestellung aus UK fortzog. Da eine Datensammlung für Patientinnen außerhalb UKs nicht mehr routinemäßig erfolgt, wurden solche Patientinnen zu diesem Datum zensiert. Momentaufnahmen der Daten des NCRAS waren nicht durchgängig zeitgesteuert und jede unterliegt ihrer eigenen Verzögerung. Um Konsistenz innerhalb der Analysen zu erreichen, endet die Studienperiode zum Datum der frühesten bekannten Verzögerung innerhalb der zusammengestellten Datensätze zum Zeitpunkt der Studiendurchführung. Aufgrund der Art der Datensammlung unterscheiden sich dennoch die Beobachtungszeiträume zwischen den Patientinnen. Aus dieser Real-World-Studie wurde eine Untergruppe von GARNET-ähnlichen Patientinnen identifiziert, d.h. Patientinnen mit rezidiviertem (Stadium I/II bei Diagnose, wahrscheinliches Rezidiv wird dann durch eine Behandlungslücke von >90 Tagen zwischen Operation oder systemischer Anti-Krebs-Therapie oder Strahlentherapie gefolgt von einer Behandlung mit einer beliebigen Behandlung erfasst) oder fortgeschrittenem (Stadium III oder IV) EC, die alle angewandten Einschlusskriterien und keines der angewandten Ausschlusskriterien für die GARNET-Studie erfüllen. Diese GARNET-ähnliche Kohorte, die in der Real-World-EC-Studie definiert wurde, wird als "RWE-Kohorte" bezeichnet. Ein wesentlicher Unterschied zwischen
---	----------------	--

		den Einschlusskriterien von GARNET und der RWE-Kohorte war der MMR/MSI-Status, d. h. dMMR/MSI-H-Informationen waren in GARNET verfügbar, aber nicht in der Real-World-Kohorte.
--	--	--

6	Studienteilnehmer	Die Patientinnen der ‚Real-World‘-Endometriumkarzinom-Kohorten-Studie erfüllten folgende Ein- und Ausschlusskriterien: • Wohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist UK • Die primäre Diagnose eines fortgeschrittenen oder rezidivierendem EC wurde im Zeitraum 01. Jan. 2013 bis 31. Dez. 2018 gestellt • Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose ≥ 18 Jahre Ausgeschlossen wurden Patientinnen, • deren Diagnose nur aufgrund eines Totenscheins gestellt wurde • bei denen keine Stadieneinteilung vorgenommen wurde, so dass bei diesen Patientinnen das Vorliegen eines fortgeschrittenen oder rezidivierendem EC nicht gesichert war • deren Alter nicht dokumentiert wurde Definition des EC: • Ein EC wurde definiert als alle C54 Karzinome (maligne Neoplasien des Corpus uteri) außer C542 (maligne Neoplasien des Myometriums) auf Anraten von beratenden Pathologen und Gynäkologen des NCRAS • Wenn eine Patientin im Studienzeitraum unterschiedliche geeignete Diagnosen hatte, wurde die Patientin entsprechend dem Indexdatum der ersten verfügbaren Diagnose aufgenommen Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen der GARNET-ähnlichen Kohorte waren wie folgt: • Patientinnen mit einer Stadium I/II Erkrankung, die wahrscheinlich eine Wiedererkrankung darstellt (Index-Datum war das Datum des Wiederauftretens) • Oder Patientinnen mit einer Stadium III/IV Erkrankung (Index-Datum war das Datum der Diagnosestellung) • Gesicherte Platin-Dubletten-Therapie • ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose oder dem Wiederauftreten • Vorherige Behandlung mit Hormonen war erlaubt • Keine vorherige anti-PD-1 oder anti-PD-L1 oder anti-PD-L2 Behandlung wie Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Bevacizumab • Es durften keine primären malignen Erkrankungen vorliegen, ausgenommen nicht-Melanom-Hautkrebs und <i>in situ</i> Cervix-Karzinom • Ausgeschlossen waren auch Patientinnen mit einer Vorgeschichte von Endometrium-Sarkomen und Karzinosarkomen.
---	-------------------	---

6.1	Methoden zur Selektion der Studienpopulation (RECORD Statement)	Die Paarbildung der Patientinnen aus der GARNET-Studie und dem Register unterlag folgenden Übereinstimmungen bzw. Unterschieden: • Patientinnen aus beiden Datensätzen waren ≥ 18 Jahre • Ein Wiederauftreten der Erkrankung wird im Register nicht dokumentiert. Daher wurde die Erkrankung der Patientinnen aus dem Register als rezidivierend eingestuft, wenn sie Stadium I/II bei der Diagnose hatten und eine chirurgische, eine systemische oder eine Strahlenbehandlung erhielten. Ein wahrscheinliches Wiederauftreten wird dann erfasst durch eine Lücke in der Behandlung von >90 Tagen zwischen einer chirurgischen oder systemischen Behandlung oder Bestrahlung, gefolgt von irgendeiner anderen Behandlung. Als Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung wurden ebenfalls Patientinnen im Stadium III/IV definiert. • In beiden Kohorten zeigten sich Patientinnen progredient unter Platin-basierter Therapie, wobei bei den Register-Patientinnen die Anzahl Platin-basierter Therapien nicht dokumentiert wurde • Alle EC Histologien waren erlaubt mit Ausnahme von Endometrium-Sarkomen • Bei den Register-Patientinnen wurde, im Gegensatz zu Patientinnen der GARNET-Studie, kein MMR/MSI Status analysiert • Ausschluss: Patientinnen hatten eine anti-PD-1 oder anti-PD-L1 oder anti-PD-L2 Behandlung erhalten • Informationen über eine Immunschwäche, eine HIV-Erkrankung, eine Hepatitis B oder C, eine Autoimmun-Erkrankung oder eine Erholung nach vorangegangener Chemo- oder Strahlentherapie werden in der NCRAS Datenbank nicht erfasst.
6.2	Validierungsstudien der Codes oder Algorithmen (RECORD Statement)	Validierungsstudien wurden bei der Fragestellung als nicht erforderlich angesehen.
6.3	Verknüpfung von Datenbanken (RECORD Statement)	Nicht zutreffend

7	Variablen	Gesamtüberleben (OS): GARNET-Daten: OS ist definiert als die Zeitspanne vom Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. Noch lebende Patientinnen werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Register-Daten: OS wird definiert als Zeitspanne vom Beginn der Zweitlinien-Therapie bis zum Tod, unabhängig von der Ursache. Patientinnen, bei denen keine Nachverfolgung möglich war oder die zum Ende der Studienperiode noch lebten, werden zensiert. Dies bezieht sich notwendigerweise nur auf Patientinnen, deren Behandlungen im Datensatz Systemische Anti-Karzinom-Behandlung erfasst wurden.
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Datenquellen werden auf der einen Seite die individuellen Patientendaten der einarmigen GARNET-Studie herangezogen; diese werden gegen die Gesundheitsdaten aus dem Nationalen Krebsregister-Analyse-System (NCRAS) verglichen. Das NCRAS hat sich im Jahr 2016 aus der Verschmelzung der Datenbanken des National Cancer Intelligence Network und der National Disease Registration in UK gebildet. Das NCRAS sammelt Daten über alle in UK aufgetretenen Krebsfälle, um damit die öffentliche Gesundheit, die Gesundheitsversorgung und die Forschung zu unterstützen. Die Studie verwendet einen passenden, bereinigten, indirekten Abgleich (MAIC), um die Wirksamkeit von Dostarlimab gegen Standardbehandlungen zu vergleichen. Diese Methode wird speziell in Situationen angewendet, in denen individuelle Patientendaten nur für eine Art der Behandlung zur Verfügung stehen, für die gewünschte Vergleichsbehandlung jedoch nur zusammenfassende Informationen verfügbar sind. Die Methode gewichtet die individuellen Daten der einen Studie/Behandlung so, dass die Baseline Charakteristika zwischen den beiden Studien ausgeglichen sind. Dies resultiert in einer Form von Pseudo-Randomisierung zwischen den Studien. Im Anschluss an diese Gewichtung/Anpassung werden die individuellen Daten aus der GARNET-Studie re-analysiert unter Verwendung der gewichteten individuellen Patientendaten und mit den Ergebnissen der Registerkohorte verglichen. Im Anschluss an die Ausrichtung der Ein- und Ausschlusskriterien werden folgende Schritte im Rahmen des MAIC ausgeführt: Einschätzung, ob eine Variable als ein prognostischer Faktor oder Modifikator der Wirkung angesehen werden kann; Auswahl passender Variablen; Abgleich der Daten auf Patienten-Level gegenüber den Sammeldaten und die Ableitung von Ergebnisgrößen.

9	Bias	Die Daten der Registerkohorte wurden für andere Zwecke als diese Studie gesammelt, so dass es sich hier um eine sekundäre Nutzung der Daten handelt. Da durch konnte es zu Unterschieden in der Art der Datensammlung und Messung der Variablen kommen, die letztlich dann auch zu Unterschieden in den beiden Populationen führen könnten. Obwohl jede Anstrengung unternommen wurde, die Ein- und Ausschlusskriterien der GARNET-Studie so gut wie möglich zu replizieren, war die Datensammlung der Registerkohorte limitiert aufgrund der Sammlung von Daten im Rahmen der klinischen Praxis gegenüber einer kontrollierten Datensammlung innerhalb einer klinischen Studie. Obwohl Versuche unternommen wurden, zusätzliche Informationen – soweit berichtet – aufzunehmen, wie z.B. den dMMR/MSI-H-Status innerhalb der Registerkohorte, war die Anzahl der Patientinnen, bei denen dMMR/MSI-H-Testergebnisse vorliegen, klein. Daher wurde gegen die Registerkohorte, unabhängig vom dMMR/MSI-H-Status, verglichen. Insgesamt geht jedoch aus Literaturdaten hervor, dass der MMR/MSI-Status der EC-Patienten keinen wesentlichen prognostischen Wert hinsichtlich der klinischen Ergebnisse aufweist. Es ist nicht immer möglich, zuverlässig und vollständig Modifikatoren der Behandlungseffekte in Daten wie den hier verwendeten, zu identifizieren. Sehr wahrscheinlich sind die Studiendaten nicht ausreichend gepowert, um Modifikatoren, die nur einen geringen Einfluss haben, zu entdecken (besonders für OS). Auch wenn diese Modifikatoren perfekt geschätzt werden können, gibt es wahrscheinlich dennoch unbeobachtete/latente Charakteristika, die die Behandlungswirkung beeinflussen können. Die auf den beobachteten Charakteristika basierende Gewichtung kann zu einem Ungleichgewicht hinsichtlich dieser latenten Effekte führen und damit eine Verzerrung erzeugen. Dies kann man nicht quantitativ untersuchen.
10	Studiengröße	GARNET N=129 (Safety-Population) Real-World-Evidence (RWE)-Kohorte (2L) N=999 (Basis) N=501 (ECOG ≤1)
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Für die primäre Endpunktanalyse wurde eine Cox-Proportional-Hazards-Analyse mit MAIC-Gewichtung verwendet, um die Hazard Ratios (HRs) für Dostarlimab im Vergleich zur RWE-Kohorte neu zu schätzen.
12.1	Zugriff auf die Daten (RECORD Statement)	Keine Informationen verfügbar

12.2	Datenbereinigung (RECORD Statement)	Keine Informationen verfügbar
12.3	Verknüpfung von Daten (RECORD Statement)	Nicht zutreffend
	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	Patientenfluss GARNET-Studie: siehe TREND-Statement Tabelle 4-162 Real-World-Endometrium-Kohorte: Die Ausgangs-RWE-Kohorte umfasste Patientinnen mit einem ECOG von 0, 1 oder nicht erfasst N=999 Die Sensitivitätsanalyse umfasste die eingeschränkte RWE-Kohorte (ECOG 0 und 1) N=501
a: nach STROBE 2007/2008 unter Berücksichtigung der RECORD Statements 2015		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 4010-01-001 (GARNET)

Studie 4010-01-001 (GARNET)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumor	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, offene, First-in-human Phase 1 Dosisescalationsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Es handelt sich bei der Studie 4010-01-001 um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiole mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.
Da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Studie 4010-01-001 (GARNET) um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, offene, First-in-human Phase 1 Dosiseskala tionsstudie, die in 2 Teilen durchgeführt wird bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, offene, First-in-human Phase 1 Dosiseskala tionsstudie, die in 2 Teilen durchgeführt wird bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosisescalationsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiole mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosisescalationsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosiseskaltionsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: EQ-5D-5L**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosiseskaltationsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Vergleich zur ITT-Population liegt die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosiseskaltionsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Vergleich zur ITT-Population liegt die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4010-01-001 (GARNET) ist eine multizentrische, Open-Label, First-in-human Phase 1 Dosisescalationsstudie, die in 2 Teilen bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom durchgeführt wird. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten das Studienprodukt (Dostarlimab in einem Citratpuffer mit pH 6.0±0.5) als Lösung in Phiolen mit 160 mg (20 mg/mL) oder 500 mg (50 mg/mL).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

 Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 4010-01-001 (GARNET) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZoptEC

Studie ZoptEC**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : Randomized controlled study comparing AEZS-108 with Doxorubicin as second line therapy for locally advanced recurrent or metastatic endometrial cancer	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie.

1. **für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmlige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Um die Robustheit der Studienergebnisse zu beurteilen, werden unterstützende Analysen des Gesamtüberlebens durchgeführt unter Verwendung einer modifizierten ITT und pro Protokollpopulation.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmlige Phase-III-Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmlige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie ZoptEC ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Objektiven Ansprechrate (ORR) in der Studie ZoptEC ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Studie ZoptEC ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 in der Studie ZoptEC ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZoptEC ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit AEZS-108 (Arm A) oder Doxorubicin (Arm B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie ZoptEC ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McMeekin

Studie McMeekin**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publication:</u> Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie McMeekin ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Studie McMeekin ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR) in der Studie McMeekin ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McMeekin ist eine multizentrische, offene Phase III Studie. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, einer vorherigen Anthrazyklin-Behandlung, einem papillären serösen oder klaren Zellkarzinom und nach dem Studienzentrum.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie McMeekin ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rubinstein

Studie Rubinstein**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publication:</u> Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden. Es handelt sich bei der Studie Rubinstein um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin nach dem ersten chirurgischen Eingriff für 3 – 7 Zyklen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Rubinstein um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Rubinstein um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden. Der beurteilende Radiologe war verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich bei der Studie Rubinstein um eine kleine retrospektive Studie mit einer inhärenten Selektionsverzerrung handelt, unterstützen die Ergebnisse zuvor veröffentlichte Daten, die zeigen, dass die wiederholte Behandlung von Patienten mit rezidiviertem EC, die eine adjuvanten Therapie mit PC vor über 6 Monaten abgeschlossen haben, eine wirksame und verträgliche therapeutische Option ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Rubinstein nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin nach dem ersten chirurgischen Eingriff für 3 – 7 Zyklen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Rubinstein nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin nach dem ersten chirurgischen Eingriff für 3 – 7 Zyklen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Rubinstein nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Rubinstein ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die mit einer auf Platin-basierenden Chemotherapie erneut behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel und Carboplatin nach dem ersten chirurgischen Eingriff für 3 – 7 Zyklen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Rubinstein nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Julius

Studie Julius

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publication:</u> Evaluation of Pegylated Liposomal Doxorubicin Dose on the Adverse Drug Event Profile and Outcomes in Treatment of Recurrent Endometrial Cancer	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom ab dem 01. Januar 1996 bis zum 30. Juni 2006 an der Universität von Texas M. D. Anderson Cancer Center (UTMDACC) erhalten hatten. Es handelt sich bei der Studie Rubinstein um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Julius um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Julius um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Julius nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Julius nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Julius nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Julius ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die PLD als Behandlung für ein wiederauftretendes Endometriumkarzinom erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen hatten PLD als Monotherapie mit einer Anfangsdosis von 50 mg/m² (FDA genehmigte Dosis) oder in einer reduzierten Dosis von 40 mg/m² (Standard Monotherapie-Dosis in der klinischen Praxis), 35 mg/m², oder 30 mg/m² für die Behandlung des Endometriumkarzinom erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Julius nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Makker

Studie Makker**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publication:</u> Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing after Paclitaxel/Carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Experience from 1995-2009	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten. Es handelt sich bei der Studie Makker um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intra venös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Makker um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Makker um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten

Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intravenös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intravenös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Makker nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten. Bei dieser bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intravenös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Makker nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung

erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intravenös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Makker nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Makker ist eine retrospektive Studie mit Patientinnen aus der Datenbank des MSKCC, die mit histologisch bestätigtem rezidivierendem Endometriumkarzinom der Grade I-IV identifiziert wurden, die zuvor Carboplatin und Paclitaxel als adjuvante Behandlung erhalten hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Patientinnen erhielten

Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6) intravenös (IV) alle 3 Wochen als adjuvante Behandlung nach dem chirurgischen Eingriff.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Makker nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazgani

Studie Mazgani

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publication:</u> Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial	G

cancer—the British Columbia Cancer Agency experience	
--	--

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Es handelt sich bei der Studie Mazgani um eine einarmige Studie ohne Randomisierung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.
Da es sich bei der Studie Mazgani um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Studie Rubinstein um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Mazgani nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Mazgani nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Mazgani nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Mazgani ist eine retrospektive Analyse an Patientinnen, die erneut mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie Mazgani nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/ unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisstesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisstesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisstesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.