



IQWiG-Berichte – Nr. 1240

**Dostarlimab
(Endometriumkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A21-84**

Addendum

Auftrag: A21-139
Version: 1.0
Stand: 12.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-84

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-139

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Ralf Bender
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Dostarlimab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Dostarlimab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Confounderadjustierung	2
2.2 Weitere Anmerkungen zur Auswertung GARNET versus ZoptEC	7
2.3 Weitere Anmerkungen zu GARNET versus Registerstudie 216960	9
2.4 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	10
Anhang A Ergebnisse der indirekten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator.....	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Experteneinschätzung prognostischer Variablen beim fortgeschrittenen und / oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ^a	3
Tabelle 2: Confounderadjustierung in den vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator	4
Tabelle 3: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Safety Analysis Set): GARNET vs. ZoptEC (IDP).....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Main Analysis Set – Analysepopulation des IPTW-Vergleichs): GARNET vs. ZoptEC (IDP).....	13
Tabelle 6: Einzelne Charakteristika der Studienpopulation (vor und nach IPTW-Gewichtung): Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Main Analysis Set – Analysepopulation des IPTW-Vergleichs): GARNET vs. ZoptEC (IDP).....	15
Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator: GARNET vs. ZoptEC (IDP).....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD).....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG \leq 1 (IPD).....	19
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 1 – ATE).....	21
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 2 – ATE).....	23
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Model 3 – ATE).....	25
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG \leq 1 (IPD) (Propensity Score Model 1 – ATE).....	27
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG \leq 1 (IPD) (Propensity Score Model 2 – ATE).....	29

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG \leq 1 (IPD) (Propensity Score Modell 3 – ATE)	31
Tabelle 16: Ergebnisse Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis): Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register (IPD).....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MMR	Mismatch-Reparatur
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
NCRAS	National Cancer Registration and Analysis Service
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-84 (Dostarlimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Bewertung von Dostarlimab beim Endometriumkarzinom ausschließlich Vergleiche der 1-armigen Studie GARNET mit Dostarlimab zu einzelnen Armen verschiedener Studien vorgelegt. Im Dossier setzte der pU nur für einen dieser Vergleiche ein Verfahren auf Basis individueller Patientendaten (IPD) ein (GARNET im Vergleich zum Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC). Dabei führte der pU für den auf IPD basierenden indirekten Vergleich eine Propensity-Score-Analyse mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durch. Alle anderen Vergleiche verwendeten die Methodik der Matching-adjusted indirect Comparison (MAIC) ohne Brückenkomparator auf Basis aggregierter Daten. Diese Methode bietet grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [2]. Mit seiner Stellungnahme hat der pU einen weiteren Vergleich auf Basis von IPD vorgelegt (GARNET im Vergleich zur Registerstudie 216960).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der beiden indirekten Vergleiche auf Basis von IPD unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen und der Angaben im Dossier beauftragt:

- GARNET-Studie versus ZoptEC-Studie
- GARNET-Studie versus Registerstudie 216960

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Bei den beiden in diesem Addendum beschriebenen Vergleichen handelt es sich um nicht randomisierte Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator. Dabei führte der pU für die auf IPD basierenden Vergleiche der Kohorte A1 (Mismatch-Reparatur-Defizienz[dMMR] / hohe Mikrosatelliteninstabilität[MSI-H]) aus der Studie GARNET gegenüber dem Doxorubicin-Arm aus der Studie ZoptEC bzw. gegenüber der National Cancer Registration and Analysis Service(NCRAS)-Datenbank (Registerstudie 216960) jeweils eine IPTW-Analyse durch. In der Analyse solcher Vergleiche wird angestrebt, eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch Adjustierung für potenzielle Störgrößen (Confounder) zu erreichen. Dazu ist es notwendig, vor Durchführung der Analyse eine systematische Identifizierung von relevanten Confoundern durchzuführen.

Da die Qualität der Confounderadjustierung die Aussagekraft der vorgelegten Analysen ganz wesentlich bestimmt, wird zunächst die Beurteilung der Adjustierung in den vorgelegten Vergleichen beschrieben. Anschließend folgen weiter Anmerkungen zu den beiden Analysen zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.

2.1 Confounderadjustierung

Der pU hat die potenziellen Confounder für den Vergleich von einzelnen Armen aus verschiedenen Studien über eine Literaturrecherche, die im Mai 2020 durchgeführt wurde, und anschließende Expertendiskussion identifiziert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die folgende Tabelle zeigt die durch dieses Verfahren identifizierten relevanten Confounder.

Tabelle 1: Experteneinschätzung prognostischer Variablen beim fortgeschrittenen und / oder rezidivierenden Endometriumkarzinom^a

Pathologischer Faktor und Gruppierung	Als wichtiger prognostischer Faktor eingestuft					Anzahl Experten mit Einstufung wichtig (Max = 5)
	Experte 1	Experte 2	Experte 3	Experte 4	Experte 5	
Abstammung: weiß [nicht-hispanisch] vs. schwarz vs. andere	ja	ja	ja	ja	ja	5
erhöhtes Alter: ≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre	ja	ja	ja	ja	ja	5
ECOG Status: 0 oder 1 vs. 2	ja	ja	ja	ja	ja	5
Histologie: Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid	ja	ja	nein	ja	ja	4
aktuellstes FIGO Stadium: I/II vs. III/IV	ja	ja	NR	ja	NR	3
BMI	nein	nein	ja	ja	ja	ausgeschlossen ^b
Krankheitsgrad bei Diagnosestellung: Grad 1 und 2 vs. Grad 3 und 4	ja	ja	ja	ja	ja	5
Anzahl vorherige antineoplastische Therapieregime: 0 oder 1 vs. ≥ 2	ja	ja	ja	ja	ja	5
Anteil Patientinnen mit vorheriger Operation (für Studienindikation): 0–89 % 89–100 %	ja (indirekt)	ja ^c	NR ^d	ja	NR ^e	3 ^f
andere wichtige prognostische Faktoren: ^g MMR/MSI (molekulares Profil)	ja	ja	ja	ja	ja	5
<p>a. Die Tabelle (einschließlich der weiteren Fußnoten) wurde aus dem Studienbericht des pU zum Vergleich von GARNET vs. ZoptEC entnommen. Das Abkürzungsverzeichnis stammt vom IQWiG.</p> <p>b. Der BMI stellt einen Risikofaktor für das Endometriumkarzinom dar, aber Patientinnen mit einem hohen BMI könnten wegen der Assoziation mit Endometriumkarzinom Typ 1 eine bessere Prognose haben. Auf der anderen Seite könnten diese Patientinnen Komorbiditäten aufweisen. In der Gesamtheit ist der prognostische Wert und die Richtung unklar.</p> <p>c. falls Resektion zu Studienbeginn möglich ist und keine distale Metastasierung besteht</p> <p>d. kann nicht von histologischen Faktoren abgegrenzt werden</p> <p>e. im späten Stadium / bei metastasierter Erkrankung nicht anwendbar</p> <p>f. indirekter Faktor, vorangegangene Operation kann eine weniger fortgeschrittene Erkrankung, eine geringere Tumorlast oder ein längeres krankheitsfreies Intervalle vor Rückfall anzeigen – alle führen zu einer besseren Prognose</p> <p>g. Richtung des Prognose im fortgeschrittenen Stadium unklar</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max: maximal; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; NR: unklar ob „nicht berichtet (not reported)“ oder „nicht relevant“</p>						

Von den in der Literatur identifizierten Faktoren wurde nach der Befragung von Expertinnen und Experten lediglich der Body-Mass-Index (BMI) ausgeschlossen. Vorangegangene Operationen werden als indirekter Faktor eingestuft. Für das aktuelle International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stadium bleibt unklar, ob 2 der 5 Expertinnen und Experten den Faktor als nicht relevant einschätzen oder ob keine Einschätzung vorliegt, der Faktor wird aber nicht ausgeschlossen. Die Histologie des Tumors wird von 4 von 5 Expertinnen und Experten als relevanter Faktor bezeichnet. Alle anderen Faktoren (Abstammung, erhöhtes Alter, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Status, Grad der Erkrankung, Anzahl antineoplastischer Vortherapien, andere wichtige prognostische Faktoren – Mismatch-Reparatur[MMR]/Mikrosatelliteninstabilität[MSI] [molekulares Profil]) werden von allen 5 Expertinnen und Experten als relevante prognostische Faktoren eingestuft. Damit sollten die Analysen zum Vergleich der einzelnen Studienarme für alle nicht ausgeschlossenen Faktoren adjustiert werden.

Der pU legt für keinen der beiden Vergleiche einzelner Arme eine Analyse vor, die alle als relevant eingestuften Confounder berücksichtigt. Dieser Mangel wird weder im Studienbericht zum Vergleich von GARNET vs. ZoptEC noch in dem zum Vergleich von GARNET vs. der Registerstudie adressiert. Die folgende Tabelle zeigt, welche Adjustierungen geplant und durchgeführt wurden.

Tabelle 2: Confounderadjustierung in den vorgelegten Analysen zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator

Vergleich Analyse	Abstammung	Alter	ECOG Status	Histologie	Aktuellstes FIGO Stadium	Krankheitsgrad bei Diagnose	Anzahl antineoplastischer Vortherapien	Vorherige Operation	MMR/MSI
GARNET vs. ZoptEC									
Propensity Score Modell 1	X	X	X	X	(X) ^a	(X) ^b		X	
GARNET vs. Registerstudie 216960									
Propensity Score Modell 1				X		X	(X) ^c		
Propensity Score Modell 2				X			(X) ^c		
Propensity Score Modell 3	X		(X) ^d	X	(X) ^e			X	
a. Vorgehen zur Adjustierung nicht sachgerecht – siehe Text b. war geplant, konnte aber nicht berücksichtigt werden, weil laut pU die Annahme der Positivität verletzt war c. in den vom pU herangezogenen Kohorten nicht relevant, da ausschließlich Patientinnen mit 1 Vortherapie eingeschlossen werden d. wird nur in der Sensitivitätsanalyse der Patientinnen mit ECOG ≤ 1 herangezogen, weil in der Gesamtkohorte der Registerstudie Angaben zum ECOG bei 50 % der Patientinnen fehlen e. FIGO Stadium bei Erstdiagnose (abweichend von Expertenempfehlung: aktueller FIGO Status) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI: Mikrosatelliteninstabilität									

GARNET vs. ZoptEC

Im Studienbericht für den indirekten Vergleich der Studie GARNET mit dem Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC gibt der pU an, die Confounder für die Adjustierung auf eine Auswahl der durch die Expertenbefragung ermittelten Liste einzuschränken. Er wählt die Confounder aus, für die Daten in der ZoptEC-Studie verfügbar sind. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, weil es nicht zu einer ausreichenden Adjustierung für Confounder und damit nicht zu einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen führt. Wenn ein Datensatz die Informationen zu den relevanten Confoundern nicht enthält, kann die entsprechende Fragestellung nicht adäquat beantwortet werden [3].

Der Vergleich GARNET vs. ZoptEC berücksichtigt 2 als relevant identifizierte Confounder (Anzahl der neoplastischen Vortherapien, MMR/MSI Status) gar nicht. Darüber hinaus wurde die Adjustierung für den Krankheitsgrad bei Diagnose zwar geplant, wurde aber laut pU wegen Verletzung der Positivitätsannahme nicht berücksichtigt. Eine genaue Begründung liefert der pU nicht.

Des Weiteren ist die Adjustierung für das FIGO-Stadium nicht sachgerecht. Für die Adjustierung wurde aus der Studie GARNET das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose verwendet, während in der Studie ZoptEC die Angaben zum FIGO-Stadium bei Studieneintritt in die Adjustierung eingingen. Darüber hinaus ordnet der pU für die Adjustierung Patientinnen der Studie ZoptEC mit der Ausprägung „fortgeschritten (Stadium III und IV)“ der Ausprägung „FIGO Stadium III und IV“ zu. Die verbleibenden Patientinnen ordnet er über die Formel „FIGO Stages I and II are equal to N – Stages III and IV“ den FIGO Stadien I und II zu. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da dadurch u. a. Patientinnen mit metastasierter Erkrankung den FIGO-Stadien I und II zugewiesen werden (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6 in Anhang A).

Tabelle 4 und Tabelle 5 in Anhang A zeigen die Patientencharakteristika der Studien GARNET und ZoptEC jeweils für die Gesamtpopulation sowie für die Analysepopulation für den IPTW-Vergleich vor Durchführung der Adjustierung. Die Populationen sind für wesentliche Faktoren nicht balanciert. Der pU legt keine vollständige Darstellung der Patientencharakteristika der für die Auswertung vorgesehenen Patientenpopulation nach Adjustierung vor. Er beschreibt lediglich die von ihm in der Adjustierung verwendeten Faktoren (siehe Tabelle 6 in Anhang A). Damit kann die Balanciertheit der Behandlungsgruppen nach Durchführung der Adjustierung nicht für alle (erhobenen) Patientencharakteristika und insbesondere nicht für alle relevanten Confounder beurteilt werden.

Insgesamt muss die Adjustierung für Confounder für den Vergleich des Dostarlimab-Arms der Studie GARNET mit dem Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC als unzureichend eingestuft werden. Die Ergebnisse der adjustierten Analyse sind damit nicht aussagekräftig.

Tabelle 7 in Anhang A zeigt die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus dem Vergleich von Dostarlimab aus der Studie GARNET mit Doxorubicin aus der Studie ZoptEC. Aus den oben genannten Gründen sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig.

GARNET vs. Registerstudie 216960

Für den Vergleich des Dostarlimab-Arms der GARNET-Studie mit einer Kohorte aus dem NCRAS (Registerstudie 216960) aus England legt der pU 3 Propensity-Score Modelle vor, in denen er für die IPTW-Analyse unterschiedliche Confounder berücksichtigt (siehe Tabelle 2). Auch für diesen Vergleich enthält keines der Modelle alle als relevant identifizierten Confounder.

Der pU analysiert die 3 Modelle jeweils für den Vergleich der vollständigen Kohorten aus den beiden Studien (GARNET N = 129, NCRAS N = 999) und in einer Sensitivitätsanalyse für Kohorten von Patientinnen, für die Daten zum ECOG Status vorliegen und bei denen der $ECOG \leq 1$ ist (GARNET N = 129, NCRAS N = 501).

Der pU beschreibt, dass die 3 Propensity-Score Modelle denen entsprechen, die für die ursprünglich durchgeführte MAIC geplant wurden.

- Modell 1: laut pU enthält dieses Modell die Confounder, die von Expertinnen und Experten als am wichtigsten eingeschätzt wurden. Das ist nicht nachvollziehbar, da die systematische Confounderidentifizierung des pU weit mehr Confounder enthält (siehe Tabelle 2). Unabhängig davon ist der Umgang mit fehlenden Daten (über 30 %) für den Confounder Krankheitsgrad nicht sachgerecht. Für die fehlenden Daten wurde die künstliche Merkmalsausprägung „unbekannt“ verwendet. Dieses Vorgehen ist in nicht randomisierten Studien keine adäquate Methode zum Umgang mit fehlenden Daten [4], auch nicht im Zusammenhang mit der Anwendung von Propensity Scores [5].
- Modell 2: entspricht gemäß pU dem Modell 1 ohne den Confounder Krankheitsgrad. Der Krankheitsgrad wurde aus dem Modell herausgenommen, weil in den Kohorten der Registerstudie für 34 % (Gesamtkohorte) und 31 % (Kohorte $ECOG \leq 1$) der Patientinnen keine Angaben zum Krankheitsgrad vorlagen (fehlende Daten in GARNET: 5 %). Der pU beschreibt, dass eine Analyse mit Einschluss der Patientinnen ohne Information zum Krankheitsgrad zu instabilen Effekten führt. Das ist richtig (und gilt für Modell 1). Gleichzeitig enthält Modell 2 damit einen weiteren wichtigen Confounder nicht und kann keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern.
- Modell 3: enthält Confounder, die durch eine Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion bestimmt wurden. Aus dem gleichen Grund wie Modell 2 wurde zusätzlich der Confounder Krankheitsgrad herausgenommen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Adjustierung muss alle als relevant identifizierten Confounder berücksichtigen. Diese können nicht durch nachgeschaltete Regressionsanalysen entfernt werden.

In Modell 1 und 2 werden zudem Patientinnen mit keiner oder mehr als einer vorherigen antineoplastischen Therapie entfernt. Dennoch enthält die Auflistung immer noch den Confounder „Anzahl vorherige antineoplastische Therapien“. Das ist irreführend, da nicht für unterschiedliche Verteilungen dieses Confounders (mit allen Merkmalsausprägungen) adjustiert wird, sondern stattdessen die Population eingeschränkt wird.

Auch die Adjustierung für Confounder für den Vergleich des Dostarlimab-Arms der Studie GARNET mit dem Komparator-Arm aus der Registerstudie ist unvollständig und muss insgesamt als unzureichend eingestuft werden. Die Ergebnisse der adjustierten Analyse sind damit nicht aussagekräftig.

Der pU legt für den Vergleich der Studie GARNET zur Registerstudie Patientencharakteristika der Studienpopulationen vor der Adjustierung und nach Adjustierung in den 3 Modellen vor (siehe Tabelle 8 bis Tabelle 15 in Anhang A). Die Daten zeigen, dass sich die Behandlungsgruppen in beiden Kohorten (vollständige Kohorte und Patientinnen mit ECOG ≤ 1) vor Adjustierung relevant unterscheiden. Nach Adjustierung wird in den meisten Fällen eine Angleichung der adjustierten Charakteristika erreicht, für die nicht adjustierten verbleiben aber relevante Unterschiede. Keines der 3 Modelle erreicht die notwendigen vergleichbaren Behandlungsgruppen in den beiden Kohorten. Auch deshalb sind die Ergebnisse des Vergleichs von Dostarlimab aus der Studie GARNET mit der Registerstudie nicht aussagekräftig.

Tabelle 16 in Anhang A zeigt die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus dem Vergleich von Dostarlimab aus der Studie GARNET mit der Registerstudie. Aus den oben genannten Gründen sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig.

2.2 Weitere Anmerkungen zur Auswertung GARNET versus ZoptEC

Auswertungspopulation

Für die Vergleiche des Dostarlimab-Arms aus der Studie GARNET mit dem Doxorubicin-Arm der Studie ZoptEC wurde zunächst die Population in beiden Studien auf die Patientinnen reduziert, welche die Einschlusskriterien der GARNET sowie der ZoptEC erfüllen. Anschließend wurde auf Basis der IPD aus beiden Studien eine Gewichtung mittels IPTW vorgenommen.

Für die Reduzierung der Population wurden aus der GARNET-Studie ausgehend von 129 Patientinnen (Safety-Population) 37 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die mehr als eine platinbasierte Vortherapie hatten.

Ausgehend von 255 Patientinnen der Studie ZoptEC wurden 22 Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, die entweder keine Studienmedikation erhielten (N = 6), deren Follow-up > 36 Wochen (Angabe aus Modul 4 A, abweichende Angabe im Studienbericht: > 36 Monate, N = 4) oder deren ECOG Score > 2 war oder fehlte (N = 12). Der Ausschluss von Patientinnen mit langer Beobachtungsdauer aus dem Kontrollarm (> 36 Wochen oder Monate, N = 4) ist nicht sachgerecht und verzerrt die Effektschätzung, weil hier selektiv Patientinnen mit langer Überlebensdauer in einer Behandlungsgruppe aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Der pU begründet nicht, warum er diese Patientinnen ausschließt und nicht zum Ende der geplanten Beobachtung zensiert.

Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Sowohl in der GARNET als auch in der ZoptEC Studie wurden Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) Fragebogen erhoben. Unabhängig von den oben beschriebenen Mängeln bei der Confounderadjustierung, die die Interpretation des Vergleichs der Studienarme unmöglich machen, weist die Auswertung der Daten des EORTC QLQ-C30 weitere Mängel auf. Der pU gibt in Modul 4 A an, in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung die Patientenergebnisse im GARNET-Arm (nicht jedoch im ZoptEC-Arm) nach 28 Wochen zu zensieren. Er begründet dieses Vorgehen nicht. Diese Analyse weicht auch von der im Studienbericht des Vergleichs von GARNET und ZoptEC ab, in dem diese Zensierung nicht durchgeführt wurde. Die Analyse aus dem Studienbericht stellt der pU in einen Anhang von Modul 4 A dar.

Darüber hinaus gehen in die Auswertung < 70 % der ursprünglichen Population ein. Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind damit nicht verwertbar.

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE)

Unabhängig von den oben beschriebenen Mängeln der Confounderadjustierung sind die Auswertungen der UE nicht interpretierbar, weil in den beiden Studien unterschiedliche Beobachtungszeiten vorliegen, der pU aber ausschließlich das relative Risiko auf Basis der Anzahl der Patientinnen mit Ereignis darstellt.

In Modul 4 A beschreibt der pU, dass in der GARNET-Studie die UE während der Behandlung und bis 90 Tage nach Ende der Behandlung oder bis zum Beginn der alternativen Krebstherapie, je nachdem, was früher auftrat, dokumentiert wurden. Für die ZoptECT Studie gibt der pU an, dass die Nachbeobachtung 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung betrug. Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer in den Studien. Gemäß den Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) betrug die mediane Behandlungsdauer in der Studie GARNET etwa 26 Wochen und gemäß den Angaben im Studienbericht betrug die mediane Behandlungsdauer in der Studie ZoptEC etwa 10 Wochen. Inklusiv der Nachbeobachtungszeiten unterscheiden sich die Beobachtungszeiten in den beiden Studien relevant, die Effektschätzung über relative Risiken ist deshalb nicht sachgerecht.

Subgruppenanalysen zur Tumor-Histologie

Der pU hat mit seiner Stellungnahme für den Vergleich der Studie GARNET mit der Studie ZoptEC Subgruppenanalysen nach Tumor-Histologie (endometrioiden und nicht endometrioiden Tumoren) vorgelegt. Unabhängig von der Relevanz der Betrachtung dieser Subgruppen sind angesichts der Mängel des indirekten Vergleichs auch diese Subgruppenanalysen nicht interpretierbar.

2.3 Weitere Anmerkungen zu GARNET versus Registerstudie 216960

Der pU hat mit seiner Stellungnahme für den Vergleich der Studie GARNET mit der Registerstudie Subgruppenanalysen nach Tumor-Histologie (endometrioiden und nicht endometrioiden Tumoren) vorgelegt. Unabhängig von der Relevanz der Betrachtung dieser Subgruppen sind angesichts der Mängel der indirekten Vergleiche auch diese Subgruppenanalysen nicht interpretierbar.

Darüber hinaus ist wie auch beim Vergleich GARNET vs. ZoptEC die Angabe, für die Anzahl der Vortherapien zu adjustieren, irreführend, weil Patientinnen mit > 1 platinbasierten Vortherapie aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Ebenfalls nicht geeignet ist die Verwendung der Kategorie „unbekannt“ für fehlende Werte für Confounder (siehe oben).

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dostarlimab aus der Dossierbewertung A21-84 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dostarlimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-84 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Dostarlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat), systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Retherapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin + Paclitaxel), sowie eine BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
3. Hernán MA. Methods of Public Health Research — Strengthening Causal Inference from Observational Data. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1345-1348. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2113319>.
4. Groenwold RHH, White IR, Donders ART et al. Missing covariate data in clinical research: when and when not to use the missing-indicator method for analysis. *Can Med Assoc J* 2012; 184(11): 1265-1269. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.110977>.
5. Choi J, Dekkers OM, Le Cessie S. A comparison of different methods to handle missing data in the context of propensity score analysis. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(1): 23-36. <https://dx.doi.org/10.1007/s10654-018-0447-z>.

Anhang A Ergebnisse der indirekten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Safety Analysis Set): GARNET vs. ZoptEC (IDP) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab	Doxorubicin
	GARNET	ZoptEC
	N ^a = 129	N ^a = 249
Alter [Jahre]		
< 65 Jahre, n (%)	66 (51,2)	133 (53,4)
≥ 65 Jahre, n (%)	63 (48,8)	116 (46,6)
MW (SD)	63 (9)	64 (9)
Median [Min; Max]	64 [39; 80]	64 [28; 87]
Abstammung, n (%)		
weiß	98 (76,0)	234 (94,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	3 (2,3)	1 (0,4)
asiatisch	5 (3,9)	5 (2,0)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (2,3)	7 (2,8)
nicht berichtet	19 (14,7)	0 (0)
andere	0 (0)	2 (0,8)
unbekannt	1 (0,8)	0 (0)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	55 (42,6)	121 (48,6)
1	74 (57,4)	116 (46,6)
2	0 (0)	11 (4,4)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Histologie, n (%)		
Endometrioid (Typ I)	85 (65,9)	159 (63,9)
klarzelliges Karzinom	1 (0,8)	4 (1,6)
gemischtes Karzinom	7 (5,4)	0 (0)
seröses Karzinom	5 (3,9)	64 (25,7)
squamöses Karzinom	1 (0,8)	0 (0)
undifferenziertes Karzinom	5 (3,9)	0 (0)
andere / unspezifiziert	24 (18,6)	22 (8,8)
unbekannt	1 (0,8)	0 (0)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Safety Analysis Set): GARNET vs. ZoptEC (IDP) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab	Doxorubicin
	GARNET	ZoptEC
	N ^a = 129	N ^a = 249
FIGO Stadium bei Erstdiagnose ^b , n (%)		
Stadium I	47 (36,4)	k. A.
Stadium II	10 (7,8)	k. A.
Stadium III	47 (36,4)	k. A.
Stadium IV	25 (19,4)	k. A.
fortgeschritten (Stadium III oder IV)	k. A.	k. A.
metastasierende Erkrankung	k. A.	k. A.
rezidivierende Erkrankung	k. A.	k. A.
FIGO Stadium (aktuellste) ^b , n (%)		
Stadium I	13 (10,1)	k. A.
Stadium II	4 (3,1)	k. A.
Stadium III	24 (18,6)	k. A.
Stadium IV	86 (66,7)	k. A.
unbekannt	2 (1,6)	k. A.
fortgeschritten (Stadium III oder IV)	k. A.	91 (36,5)
metastasierende Erkrankung	k. A.	90 (36,1)
rezidivierende Erkrankung	k. A.	68 (27,3)
Anzahl Vortherapien, n (%)		
1	82 (63,6)	k. A.
2	32 (24,8)	k. A.
3	11 (8,5)	k. A.
≥ 4	4 (3,1)	k. A.
vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)	129 (100)	92 (36,9)
vorherige Operation, n (%)	116 (89,9)	223 (89,6)
vorherige Radiotherapie, n (%)	94 (72,9)	138 (55,4)
a. Anzahl eingeschlossener (GARNET) bzw. randomisierter (ZoptEC) Patientinnen, die mind. 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben. Ursprünglich wurden 129 Patientinnen in der Studie GARNET eingeschlossen bzw. 255 Patientinnen in der Studie ZoptEC in den Doxorubicin-Arm randomisiert.		
b. FIGO Stadium bei Studieneinschluss		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Main Analysis Set – Analysepopulation des IPTW-Vergleichs): GARNET vs. ZoptEC (IDP) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab	Doxorubicin
	GARNET N ^a = 92	ZoptEC N ^a = 233
Alter [Jahre]		
< 65 Jahre, n (%)	47 (51,1)	124 (53,2)
≥ 65 Jahre, n (%)	45 (48,9)	109 (46,8)
MW (SD)	63,3 (8,62)	63,7 (8,89)
Median [Min; Max]	64,0 [41; 80]	64,0 [28; 87]
Abstammung, n (%)		
weiß	73 (79,3)	218 (93,6)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	3 (3,3)	1 (0,4)
asiatisch	2 (2,2)	5 (2,1)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2,2)	7 (3,0)
nicht berichtet	12 (13,0)	0 (0)
andere	0 (0)	2 (0,9)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	38 (41,3)	119 (51,1)
1	54 (58,7)	114 (48,9)
Histologie, n (%)		
Endometrioid (Typ I)	63 (68,5)	147 (63,1)
klarzelliges Karzinom	1 (1,1)	4 (1,7)
gemischtes Karzinom	1 (1,1)	0 (0)
seröses Karzinom	4 (4,3)	61 (26,2)
squamöses Karzinom	1 (1,1)	0 (0)
undifferenziertes Karzinom	4 (4,3)	0 (0)
andere / unspezifiziert	17 (18,5)	21 (9,0)
unbekannt	1 (1,1)	0 (0)
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium I	39 (42,4)	k. A.
Stadium II	7 (7,6)	k. A.
Stadium III	30 (32,6)	k. A.
Stadium IV	16 (17,4)	k. A.
fortgeschritten (Stadium III oder IV)	k. A.	k. A.
metastasierende Erkrankung	k. A.	k. A.
rezidivierende Erkrankung	k. A.	k. A.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (nicht adjustiert) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Main Analysis Set – Analysepopulation des IPTW-Vergleichs): GARNET vs. ZoptEC (IDP) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dostarlimab	Doxorubicin
	GARNET N ^a = 92	ZoptEC N ^a = 233
FIGO Stadium (aktuellste) ^b , n (%)		
Stadium I	k. A.	k. A.
Stadium II	k. A.	k. A.
Stadium III	k. A.	k. A.
Stadium IV	k. A.	k. A.
fortgeschritten (Stadium III oder IV)	k. A.	87 (37,3)
metastasierende Erkrankung	k. A.	82 (35,2)
rezidivierende Erkrankung	k. A.	64 (27,5)
Anzahl Vortherapien, n (%)		
1	65 (70,7)	k. A.
2	21 (22,8)	k. A.
3	4 (4,3)	k. A.
≥ 4	2 (2,2)	k. A.
vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)	92 (100)	87 (37,3)
vorherige Chirurgie, n (%)	83 (90,2)	209 (89,7)
vorherige Radiotherapie, n (%)	65 (70,7)	126 (54,1)
<p>a. Main Analysis Set: Anzahl Patientinnen, die in den IPTW-Vergleich eingehen. Von der Studie GARNET wurden 37 (29 %) Patientinnen ausgeschlossen, die mehr als 1 vorherige Linie an Platin-Therapie erhalten haben. Von der Studie ZoptEC wurden 22 (9 %) Patientinnen aus folgenden Gründen ausgeschlossen: 6 (2 %) erhielten keine Studienmedikation, 4 (2 %) wurden länger als 36 Monate beobachtet, 11 (4 %) hatten einen ECOG Status von 2 und 1 (0,4 %) Patientin hatte einen unbekanntenen ECOG Status</p> <p>b. FIGO-Stadium bei Studieneinschluss</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen in des IPTW-Vergleichs; pU: pharmazeutischer Unternehmer RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 6: Einzelne Charakteristika der Studienpopulation (vor und nach IPTW-Gewichtung): Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator (Main Analysis Set – Analysepopulation des IPTW-Vergleichs): GARNET vs. ZoptEC (IDP)

Kovariablen	Vor IPTW-Gewichtung			Nach IPTW-Gewichtung		
	GARNET Dostarlimab % ^a	ZoptEC Doxorubicin % ^a	Standardisierte Differenz	GARNET Dostarlimab % ^a	ZoptEC Doxorubicin % ^a	Standardisierte Differenz
Abstammung: nicht weiß	20,7	6,4	0,42	10,4	10,3	0,00
Alter: < 65 Jahre	51,1	53,2	0,04	52,8	53,3	0,01
ECOG: 0	41,3	51,1	0,20	46,1	48,0	0,04
Histologie: Endometrioid	68,5	63,1	0,11	66,4	64,7	0,04
FIGO: I und II ^b	50,0	62,7	0,26	56,8	58,6	0,04
vorherige Operation: nein	9,8	10,3	0,02	9,0	10,0	0,03
Krankheitsgrad	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-
Anzahl antineoplastischer Vortherapien	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-
MMR/MSI: ja	100	k. A.	-	k. A.	k. A.	-
<p>a. Bezogen auf Patientinnen, die in den IPTW-Vergleich eingehen (Dostarlimab: N = 92 bzw. Doxorubicin: N = 233)</p> <p>b. In der Studie GARNET wurde die FIGO-Klasse bei Diagnose verwendet, während in der Studie ZoptEC die Angaben zur FIGO-Klasse bei Studieneintritt in die Adjustierung eingingen. Darüber hinaus ordnet der pU für die Adjustierung Patientinnen der Studie ZoptEC mit der Ausprägung „fortgeschritten (Stadium III und IV) der Ausprägung FIGO Stadium III und IV“ zu. Die verbleibenden Patientinnen ordnet er über die Formel „FIGO Stages I and II are equal to N – Stages III and IV“ den FIGO Stadien I und II zu. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da dadurch u. a. Patientinnen mit metastasierter Erkrankung FIGO I und II zugewiesen werden.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Brückenkomparator: GARNET vs. ZoptEC (IDP)

Endpunkt- kategorie Endpunkt	GARNET Dostarlimab		ZoptEC Doxorubicin		Dostarlimab vs. Doxorubicin HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben	92	n. e. [18,00; n. b.] 31 (33,7)	233	11,17 [9,99; 13,08] 177 (76,0)	0,41 [0,28; 0,61]; < 0,001
<p>a. Anzahl Patientinnen, die in den IPTW-Vergleich eingehen.</p> <p>b. HR und 95 %-KI und p-Wert: gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Gewichten nach stabilisierter IPTW</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^a
	Dostarlimab	Komparator		
	N = 129	N = 999		
Alter, n (%)				
< 65 Jahre	66 (51,2)	445 (44,5)	0,13	0,184
≥ 65 Jahre	63 (48,8)	554 (55,5)	-0,13	
Abstammung, n (%)				
weiß	98 (76,0)	841 (84,2)	-0,21	< 0,001
schwarz	3 (2,3)	55 (5,5)	-0,16	
andere	8 (6,2)	78 (7,8)	-0,06	
unbekannt	20 (15,5)	25 (2,5)	0,47	
ECOG Performance Status, n (%)				
0	55 (42,6)	320 (32,0)	0,22	< 0,001
1	74 (57,4)	181 (18,1)	0,89	
unbekannt	0 (0)	498 (49,8)	k. A.	
Histologie bei Erstdiagnose, n (%)				
Endometrioid	90 (69,8)	424 (42,4)	0,57	< 0,001
Nicht Endometrioid	38 (29,5)	575 (57,6)	-0,59	
unbekannt	1 (0,8)	0 (0)		
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, n (%)				
Stadium I/II	57 (44,2)	221 (22,1)	0,48	< 0,001
Stadium III/IV	72 (55,8)	778 (77,9)	-0,48	
FIGO Stadium (aktuellstes), n (%)				
Stadium I/II	17 (13,2) ^b	k. A.	-	-
Stadium III/IV	110 (85,3) ^b	k. A.	-	
unbekannt	2 (1,6)	k. A.	-	
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)				
Grad 1/2	87 (67,4)	274 (27,4)	0,87	< 0,001
Grad 3/4	36 (27,9)	389 (38,9)	-0,24	
unbekannt	6 (4,7)	336 (33,6)	-0,79	
Anzahl platinbasierter Therapien im fort- geschrittenen/rezidivierenden Stadium, n (%)				
0	2 (1,6)	0 (0)	k. A.	< 0,001
1	110 (85,3)	999 (100,0)	-0,59	
≥ 2	17 (13,2)	0 (0)	k. A.	
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, n (%)				
ja	116 (89,9)	815 (81,6)	0,24	0,026
nein	13 (10,1)	184 (18,4)	-0,24	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^a
	Dostarlimab	Komparator		
	N = 129	N = 999		
a. Chi-Quadrat-Test b. eigene Berechnung ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkompator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^a
	Dostarlimab	Komparator		
	N = 129	N = 501		
Alter, n (%)				
< 65 Jahre	66 (51,2)	211 (42,1)	0,18	0,081
≥ 65 Jahre	63 (48,8)	290 (57,9)	-0,18	
Abstammung, n (%)				
weiß	98 (76,0)	439 (87,6)	-0,31	< 0,001
schwarz	3 (2,3)	19 (3,8)	-0,09	
andere	8 (6,2)	33 (6,6)	-0,02	
unbekannt	20 (15,5)	10 (2,0)	0,49	
ECOG Performance Status, n (%)				
0	55 (42,6)	320 (63,9)	-0,44	< 0,001
1	74 (57,4)	181 (36,1)	0,44	
Histologie bei Erstdiagnose, n (%)				
Endometrioid	90 (69,8)	213 (42,5)	0,57	< 0,001
Nicht Endometrioid	38 (29,5)	288 (57,5)	-0,59	
unbekannt	1 (0,8)	0 (0)	k. A.	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, n (%)				
Stadium I/II	57 (44,2)	121 (24,2)	0,43	< 0,001
Stadium III/IV	72 (55,8)	380 (75,8)	-0,43	
FIGO Stadium (aktuellste), n (%)				
Stadium I/II	17 (13,2) ^b	k. A.	-	-
Stadium III/IV	110 (85,3) ^b	k. A.	-	
unbekannt	2 (1,6)	k. A.	-	
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)				
Grad 1/2	87 (67,4)	141 (28,1)	0,86	< 0,001
Grad 3/4	36 (27,9)	206 (41,1)	-0,28	
unbekannt	6 (4,7)	154 (30,7)	-0,73	
Anzahl platinbasierter Therapien im fort- geschrittenen/rezidivierenden Stadium, n (%)				
0	2 (1,6)	0 (0)	k. A.	< 0,001
1	110 (85,3)	501 (100,0)	-0,59	
≥ 2	17 (13,2)	0 (0)	k. A.	
Operation bei fortgeschrittenem oder rezi- divierendem Endometriumkarzinom, n (%)				
ja	116 (89,9)	413 (82,4)	0,22	0,053
nein	13 (10,1)	88 (17,6)	-0,22	

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (vor IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standardisierte Differenz	p-Wert ^a
	Dostarlimab	Komparator		
	N = 129	N = 501		
a. Chi-Quadrat-Test b. eigene Berechnung ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 1^a – ATE) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 999		
Alter, %				
< 65 Jahre	45,4	45,5	-0,00	> 0,999
≥ 65 Jahre	54,6	54,5	0,00	
Abstammung, %				
weiß	72,7	84,3	-0,28	< 0,001
schwarz	1,8	5,4	-0,19	
andere	5,5	7,8	-0,09	
unbekannt	19,9	2,6	0,57	
ECOG Performance Status, %				
0	51,3	32,2	0,39	< 0,001
1	48,7	18,1	0,69	
unbekannt	0	49,7	k. A.	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	55,7	45,4	0,21	< 0,001
Nicht Endometrioid	44,3	54,6	-0,21	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	34,3	22,9	0,25	< 0,001
Stadium III/IV	65,7	77,1	-0,25	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	-	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	31,7	31,5	0,01	0,758
Grad 3/4	38,8	37,6	0,02	
unbekannt	29,5	30,9	-0,03	
Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
1	100	100	0	-
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	79,9	81,8	-0,05	0,273
nein	20,1	18,2	0,05	
<p>a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 1 wurden folgende Kovariablen verwendet: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.</p> <p>b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie sowie 19 Patientinnen mit 0 bzw. ≥ 2 platinbasierter Therapien ausgeschlossen.</p> <p>c. Chi-Quadrat-Test</p>				

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 1^a – ATE) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 999		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 2^a – ATE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 999		
Alter, %				
< 65 Jahre	49,0	45,2	0,08	0,077
≥ 65 Jahre	51,0	54,8	-0,08	
Abstammung, %				
weiß	77,6	84,2	-0,17	< 0,001
schwarz	2,4	5,4	-0,16	
andere	7,2	7,9	-0,03	
unbekannt	12,8	2,6	0,39	
ECOG Performance Status, %				
0	41,3	32,1	0,19	< 0,001
1	58,7	18,0	0,92	
unbekannt	0	49,8	k. A.	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	45,4	45,4	0,00	> 0,99
Nicht Endometrioid	54,6	54,6	-0,00	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	41,7	22,6	0,42	< 0,001
Stadium III/IV	58,3	77,4	-0,42	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	-	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	50,6	28,9	0,45	< 0,001
Grad 3/4	43,5	38,9	0,09	
unbekannt	5,9	32,2	-0,71	
Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
1	100	100	0	-
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	89,9	81,7	0,24	< 0,001
nein	10,1	18,3	-0,24	
<p>a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 2 wurden folgende Kovariablen verwendet: Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.</p> <p>b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie sowie 19 Patientinnen mit 0 bzw. ≥ 2 platinbasierter Therapien ausgeschlossen.</p> <p>c. Chi-Quadrat-Test</p>				

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Modell 2^a – ATE) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 999		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Model 3^a – ATE) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standardisierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 128	N = 999		
Alter, %				
< 65 Jahre	55,9	45,4	0,21	< 0,001
≥ 65 Jahre	44,1	54,6	-0,21	
Abstammung, %				
weiß	83,7	83,3	0,01	0,889
schwarz	4,6	5,1	-0,03	
andere	8,0	7,5	0,02	
unbekannt	3,8	4,1	-0,01	
ECOG Performance Status, %				
0	38,9	32,3	0,14	< 0,001
1	61,1	18,0	0,98	
unbekannt	0	49,8	k. A.	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	42,4	45,6	-0,06	0,137
Nicht Endometrioid	57,6	54,4	0,06	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	23,4	24,8	-0,03	0,467
Stadium III/IV	76,6	75,2	0,03	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	-	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	45,8	29,3	0,35	< 0,001
Grad 3/4	48,6	38,9	0,20	
unbekannt	5,6	31,9	-0,71	
Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
0	1,9	0	-	< 0,001
1	79,7	100	-0,71	
≥ 2	18,4	0	-	
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	82,2	82,6	-0,01	0,848
nein	17,8	17,4	0,01	
a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 3 wurden folgende Kovariablen verwendet: Abstammung, FIGO Stadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und vorangegangene Operation für das fortgeschrittene / rezidivierende Endometriumkarzinom.				
b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie ausgeschlossen.				
c. Chi-Quadrat-Test				

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 1 (IPD) (Propensity Score Model 3^a – ATE) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 128	N = 999		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Model 1^a – ATE) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 501		
Alter, %				
< 65 Jahre	46,2	43,7	0,05	0,418
≥ 65 Jahre	53,8	56,3	-0,05	
Abstammung, %				
weiß	73,6	87,9	-0,37	< 0,001
schwarz	2,0	3,5	-0,09	
andere	5,9	6,5	-0,02	
unbekannt	18,6	2,1	0,56	
ECOG Performance Status, %				
0	49,6	64,2	-0,30	< 0,001
1	50,4	35,8	0,30	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	54,9	47,8	0,14	0,016
Nicht Endometrioid	45,1	52,2	-0,14	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	35,9	26,1	0,21	< 0,001
Stadium III/IV	64,1	73,9	-0,21	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	-	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	35,8	35,4	0,01	0,652
Grad 3/4	40,2	38,4	0,04	
unbekannt	24,0	26,2	-0,05	
Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
1	100	100	0	-
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	82,2	82,9	-0,02	0,788
nein	17,8	17,1	0,02	
<p>a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 1 wurden folgende Kovariablen verwendet: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.</p> <p>b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie sowie 19 Patientinnen mit 0 bzw. ≥ 2 platinbasierter Therapien ausgeschlossen.</p> <p>c. Chi-Quadrat-Test</p>				

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Model 1^a – ATE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 501		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Model 2^a – ATE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 501		
Alter, %				
< 65 Jahre	49,2	43,3	0,12	0,046
≥ 65 Jahre	50,8	56,7	-0,12	
Abstammung, %				
weiß	77,5	87,7	-0,27	< 0,001
schwarz	2,3	3,5	-0,07	
andere	7,0	6,7	-0,01	
unbekannt	13,2	2,0	0,43	
ECOG Performance Status, %				
0	41,5	64,2	-0,47	< 0,001
1	58,5	35,8	0,47	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	47,9	47,9	0,00	> 0,999
Nicht Endometrioid	52,1	52,1	-0,00	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	42,3	25,2	0,37	< 0,001
Stadium III/IV	57,7	74,8	-0,37	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	–	–
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	52,2	30,8	0,45	< 0,001
Grad 3/4	41,9	40,7	0,02	
unbekannt	5,9	28,5	-0,63	
Anzahl platinbasierter Therapien im fort- geschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
1	100	100	0	–
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	89,9	82,6	0,21	< 0,001
nein	10,1	17,4	-0,21	
<p>a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 2 wurden folgende Kovariablen verwendet: Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.</p> <p>b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie sowie 19 Patientinnen mit 0 bzw. ≥ 2 platinbasierter Therapien ausgeschlossen.</p> <p>c. Chi-Quadrat-Test</p>				

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Model 2^a – ATE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 109	N = 501		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Modell 3^a – ATE) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 128	N = 501		
Alter, %				
< 65 Jahre	47,8	44,0	0,08	0,195
≥ 65 Jahre	52,2	56,0	-0,08	
Abstammung, %				
weiß	84,0	84,8	-0,02	0,702
schwarz	4,5	3,5	0,05	
andere	6,9	6,3	0,02	
unbekannt	4,7	5,4	-0,04	
ECOG Performance Status, %				
0	60,0	59,0	0,02	0,766
1	40,0	41,0	-0,02	
Histologie bei Erstdiagnose, %				
Endometrioid	43,7	48,2	-0,09	0,116
Nicht Endometrioid	56,3	51,8	0,09	
FIGO Stadium bei Erstdiagnose, %				
Stadium I/II	26,2	29,2	-0,07	0,242
Stadium III/IV	73,8	70,8	0,07	
FIGO Stadium (aktuellste), %	k. A.	k. A.	-	-
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, %				
Grad 1/2	43,3	31,5	0,25	< 0,001
Grad 3/4	50,6	40,6	0,20	
unbekannt	6,1	27,9	-0,61	
Anzahl platinbasierter Therapien im fort- geschrittenen/rezidivierenden Stadium, %				
0	1,2	0	k. A.	< 0,001
1	83,2	100	-0,64	
2	15,6	0	k. A.	
Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, %				
ja	81,6	84,1	-0,07	0,260
nein	18,4	15,9	0,07	
a. Für die IPTW-Gewichtung in Szenario 3 wurden folgende Kovariablen verwendet: Abstammung, ECOG Performance Status, FIGO Stadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und vorangegangene Operation für das fortgeschrittene / rezidivierende Endometriumkarzinom.				
b. Von der Studie GARNET wurde 1 Patientin mit fehlender Histologie ausgeschlossen.				
c. Chi-Quadrat-Test				

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (nach IPTW-Gewichtung) – Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator: GARNET vs. Register Kohorte 2, ECOG ≤ 1 (IPD) (Propensity Score Modell 3^a – ATE) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GARNET	NCRAS (England) Kohorte 2, ECOG ≤ 1	Standar- disierte Differenz	p-Wert ^c
	Dostarlimab	Komparator		
	N ^b = 128	N = 501		
ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; NCRAS: National Cancer Registry Analysis System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 16: Ergebnisse Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis): Non-RCT, indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkompator: GARNET vs. Register (IPD)

Kohorte	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ATE GARNET / Dostarlimab	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ATE Registerstudie	HR [95 %-KI] ^a ATE	p-Wert ^a ATE
Kohorte 1 ^b , unadjustiert	n. e. [18,4; n. b.]	10,3 [9,2; 11,1]	0,38 [0,27; 0,53]	< 0,001
Kohorte 1 ^b , Szenario 1 ^b	n. e. [15,4; n. b.]	10,3 [9,3; 11,1]	0,44 [0,39; 0,50]	< 0,001
Kohorte 1 ^b , Szenario 2 ^b	n. e. [18,0; n. b.]	10,3 [9,2; 11,1]	0,35 [0,30; 0,40]	< 0,001
Kohorte 1 ^b , Szenario 3 ^b	n. e. [21,6; n. b.]	10,3 [9,2; 11,1]	0,31 [0,27; 0,36]	< 0,001
Kohorte 2 ^b , unadjustiert	n. e. [18,4; n. b.]	10,3 [9,0; 11,1]	0,38 [0,27; 0,53]	< 0,001
Kohorte 2 ^b , Szenario 1 ^b	n. e. [15,4; n. b.]	10,3 [9,1; 11,2]	0,41 [0,35; 0,49]	< 0,001
Kohorte 2 ^b , Szenario 2 ^b	n. e. [18,0; n. b.]	10,3 [9,1; 11,1]	0,35 [0,29; 0,42]	< 0,001
Kohorte 2 ^b , Szenario 3 ^b	n. e. [21,6; n. b.]	10,3 [8,9; 11,1]	0,25 [0,21; 0,31]	< 0,001

a. HR, 95 %-KI und p-Wert: gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Gewichten nach stabilisierter IPTW mit den Kovariablen des jeweiligen Szenarios

b. In die Kohorte 1 des Registers wurden Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status 0, 1 oder nicht dokumentiert wurde (N = 999). In der Kohorte 2 des Registers wurden nur Patientinnen eingeschlossen deren ECOG Status ≤ 1 war (N = 501). Die verwendeten prognostischen Faktoren in den jeweiligen Szenarien waren:

Szenario 1: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl vorangegangene platinbasierter Chemotherapien. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.

Szenario 2: Histologie bei Erstdiagnose und Anzahl vorangegangene platinbasierter Chemotherapien. Dabei hat die Variable Anzahl platinbasierter Therapien im fortgeschrittenen/rezidivierenden Stadium jedoch keinen Einfluss, da in der Auswertungspopulation alle Patientinnen 1 Therapie erhielten.

Szenario 3: Abstammung, ECOG Status (nur bei Kohorte 2), FIGO Stadium bei Erstdiagnose, Histologie bei Erstdiagnose und vorangegangene Operation für das fortgeschrittene / rezidivierende Endometriumkarzinom.

ATE: Average Treatment Effect; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie