

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (JEMPERLI)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CP	Carboplatin und Paclitaxel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EC	Endometrial Cancer (Endometriumkarzinom)
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 24
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
IHC	Immunhistochemie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NBB	Nicht berechenbar
NGS	Next-Generation Sequencing
KI	Konfidenzintervall
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
PT	Preferred Terms (bevorzugter Begriff) nach MedDRA
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dostarlimab
Handelsname:	JEMPERLI
ATC-Code:	L01FF07
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	45343
Pharmazentralnummer (PZN)	16902236
ICD-10-GM-Code	C54.1
Alpha-ID	I109337, I27787, I104505, I80446, I27788, I80455, I127786, I128971

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	07.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit dMMR/MSI-H angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.	21.04.2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Carboplatin und Paclitaxel
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Insgesamt haben drei Beratungsgespräche mit dem G-BA zur ZVT für das in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 beschriebene Anwendungsgebiet von Dostarlimab nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stattgefunden.

Folgende ZVT wurde vom G-BA im Rahmen des finalen Beratungsgesprächs am 13.10.2023 für das Anwendungsgebiet des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bestimmt:

- „Carboplatin und Paclitaxel“

Die vom G-BA bestimmte ZVT ist in der im vorliegenden Dossier dargestellten Studie 213361 (RUBY) vollständig umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die erstmalige Zulassung von Dostarlimab erfolgte am 21.04.2021 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H (Mismatch-Reparatur-Defizienz der DNA/hohe Mikrosatelliteninstabilität), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

Mit der Genehmigung einer Type II-Variation am 07.12.2023 wurde das Anwendungsgebiet von Dostarlimab erweitert. Dostarlimab ist, in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, nun bereits zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen. Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in dieser Patientengruppe.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung konnte im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Part 1 der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen 2-teiligen Phase-III-Studie 213361 (RUBY) identifiziert werden.

Part 1 der Studie stellt die relevante Zulassungsstudie für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel dar. Der davon unabhängige Part 2 untersucht eine andere Intervention: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab in Kombination mit Niraparib. Aufgrund der unterschiedlichen Intervention des Part 2 ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Part 1 relevant, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Dostarlimab + CP) gegenüber einer Therapie ausschließlich mit Carboplatin und Paclitaxel (Placebo + CP) untersucht und somit einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Dostarlimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ermöglicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der Studie verwendete und vom G-BA als ZVT bestimmte Kombination von Carboplatin und Paclitaxel stellt eine zulassungsüberschreitende Anwendung im Anwendungsgebiet dar, ist jedoch entsprechend dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse Therapiestandard und wird den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorgezogen. Aufgrund des deutlich besseren Nebenwirkungsprofils von Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin und Paclitaxel leitet die S3-Leitlinie eine eindeutige Therapieempfehlung ab. Aktuelle Daten zur Versorgungsrealität zeigen zudem die systemische Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel als Therapiestandard in der primären Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms.

Die pivotale Studie 213361 (RUBY) schließt sowohl Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom als auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) und Mikrosatellitenstabilität (MSS) ein. Entsprechend der Erweiterung der Zulassung im Rahmen einer Type II-Variation werden für die Nutzenbewertung auch nur jene Patientinnen betrachtet, bei denen ein primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H nachgewiesen wurde. Es werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit betrachtet. Diese sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213661 (RUBY) ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	HR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,30 [0,127; 0,699]; 0,0033	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (Prüfarzt)	0,28 [0,162; 0,495]; < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS (BICR)	0,29 [0,158; 0,543]; < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	0,37 [0,189; 0,727]; 0,0027	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b		
<i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i>		
Soziale Funktion	0,58 [0,356; 0,938]; 0,0244	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213661 (RUBY) ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	HR [95%-KI]; p-Wert	
<i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</i>		
Rollenfunktion	0,59 [0,352; 0,999]; 0,0450	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>EORTC QLQ-EN24 – Funktionskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</i>		
Sexueller Genuss	6,68 [0,772; 57,857]; 0,0474	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten		
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	1,12 [0,754; 1,649] 0,5160	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,18 [0,746; 1,851] 0,4925	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,79 [0,395; 1,581] 0,4928	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,72 [0,356; 1,469] 0,3567	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tödliche unerwünschte Ereignisse	NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,88 [0,350; 2,232] 0,7947	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<i>Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT^b</i>		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1,62 [1,052; 2,498] 0,0253	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Fieber	8,41 [1,018; 69,502] 0,0191	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Schwindelgefühl	0,28 [0,079; 1,007] 0,0378	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Dyspnoe	0,42 [0,172; 1,011] 0,0464	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Harnwegsinfektion	0,25 [0,082; 0,776] 0,0102	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</i>		
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	2,29 [1,362; 3,863] 0,0011	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immun-vermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)	NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213661 (RUBY) ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	HR [95%-KI]; p-Wert	
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	1,67 [0,134; 20,949] 0,6867	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie^b		
Nicht-Hypersensitivität	2,80 [1,519; 5,144] 0,0006	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie ^c	4,50 [1,247; 16,235] 0,0125	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^c	6,81 [1,506; 30,827] 0,0039	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse		
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	1,18 [0,535; 2,605] 0,6809	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 28.09.2022		
b: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt		
c: Ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP um 70 % und damit erheblich reduziert (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: 0,30 [0,127; 0,699]; $p = 0,0033$). Zudem lag zu jedem evaluierten Zeitpunkt nach Randomisierung die Überlebensrate im Dostarlimab-Arm deutlich höher als im Vergleichsarm. So konnte nach 30 Monaten im Dostarlimab-Arm immer noch eine Überlebensrate von 83,3 % beobachtet werden, während unter der Behandlung mit Placebo + CP zum gleichen Zeitpunkt nur noch 55,1 % der Patientinnen am Leben waren.

Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt. Verglichen mit der ZVT Carboplatin und Paclitaxel, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab + CP eine bisher noch nicht erreichte und zudem erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation nachgewiesen werden. Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur ZVT.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP um 72 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 71 % (Beurteilung durch Blinded Independent Central Review (BICR)) erheblich reduziert (Progressionsfreies Überleben (PFS) (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495]; $p < 0,0001$ bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,29 [0,158; 0,543]; $p < 0,0001$).

Progressionsfreies Überleben 2

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab + CP auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte oder den Tod (Progressionsfreies Überleben 2, Beurteilung durch Prüfarzt), um 63,3 % erheblich reduziert (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,189; 0,727]; $p = 0,0027$).

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, der mittels der validierten European Quality of Life Five Dimensions 5 Levels (EQ 5D-5L) – Visuelle Analogskala (VAS) erhoben wurde, zeigte sich weder für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung noch für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Auch für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben mittels der Symptomskalen und Einzelsymptomen der validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24), konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Fazit: Morbidität

Das Ziel einer onkologischen Therapie ist es, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch ein adäquates und langfristiges Therapieansprechen des Tumors zu erreichen. Das Erleiden einer Krankheitsprogression soll verhindert und die sich anschließenden Folgetherapien sollen entsprechend vermieden werden. Zusätzlich sollen sich der Gesundheitszustand und die Krankheitssymptomatik der Patientinnen unter einer Therapie nicht verschlechtern.

Für Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnte ein erheblicher Vorteil bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ beobachtet werden. Bezüglich des „Gesundheitszustandes“ und der „Krankheitssymptomatik“ konnte für die Patientinnen, welche mit der Dreifachkombination aus Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel behandelt wurden, kein Nachteil festgestellt werden. Insgesamt lässt sich somit für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Soziale Funktion

Für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,356; 0,938]; $p = 0,0244$) zugunsten der Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden.

Rollenfunktion

Für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,352; 0,999]; $p = 0,0450$).

Sexueller Genuss

Für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ gemessen mittels EORTC QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 6,68 [0,772; 57,857]; $p = 0,0474$). Die zu beobachtende Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p -Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Da das 95 %-Konfidenzintervall den Schwellenwert „1“ umfasst, ist eine Ausmaßbestimmung nicht möglich und die Aussagekraft des Ergebnisses für diese Funktionsskala prinzipiell als geringfügig einzustufen. Darüber hinaus ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patientinnen mit einer verbesserten Bewertung um mindestens 10 Punkte in beiden Studienarmen gering war (Dostarlimab + CP: 2 vs. Placebo + CP: 5). Zudem muss bei der Interpretation des Ergebnisses für die betreffende Funktionsskala beachtet werden, dass die ergebnisrelevanten Fragen für diese Skala nur von denjenigen Patientinnen beantwortet werden sollten, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Dementsprechend bilden diese Ergebnisse nur einen kleinen Teil der betrachteten Studienpopulation ab.

Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da insgesamt mehr Vorteile als Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zu beobachten waren, lässt sich in der Gesamtschau für diese Endpunktkategorie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind insbesondere unter dem Aspekt zu beurteilen, dass es sich bei Dostarlimab um einen Immuncheckpoint-Inhibitor (siehe Modul 2) handelt. Das Auftreten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse im Rahmen einer Immuntherapie ist bekannt, erwartbar und gut behandelbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ist hervorzuheben, dass sowohl für die Auswertung der Gesamtraten als auch für die Auswertung nach SOC und PT bzw. Kategorie keine statistisch signifikanten Nachteile zuungunsten von Dostarlimab für schwere (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse festgestellt werden konnten.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

In den Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ und „Infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Lediglich für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,362; 3,863]; $p = 0,0011$) festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sowie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

Die Analyse unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ergab für „Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ vereinzelt signifikant statistische Unterschiede zwischen den Studienarmen.

So wurden für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR [95 %-KI]: 1,62 [1,052; 2,498]; $p = 0,0253$) sowie für den PT „Fieber“ (HR [95 %-KI]: 8,41 [1,018; 69,502]; $p = 0,0191$) statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Dostarlimab beobachtet.

Für die PTs „Schwindelgefühl“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,079; 1,007]; $p = 0,0378$), „Dyspnoe“ (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,172; 1,011]; $p = 0,0464$) und „Harnwegsinfektionen“ (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,082; 0,776]; $p = 0,0102$) konnten dagegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 2,80 [1,519; 5,144]; $p = 0,0006$) sowie für die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Endokrinopathie“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,50 [1,247; 16,235]; $p = 0,0125$) und „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 6,81 [1,506; 30,827]; $p = 0,0039$) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit

Die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeichnet sich durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere und schwerwiegende unerwünschte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse im Vergleich zum Kontrollarm festgestellt werden. In der Gesamtschau ergibt sich für diese Endpunktkategorie **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird in der primären Therapiesituation eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel empfohlen. Durch die Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen nun eine hoch effektive, gut handhabbare und zielgerichtete Therapie zur Verfügung, welche die bisherige Krankheitsprognose deutlich verbessert und zu einem signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil führt. Das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zu versterben, ist im Vergleich zur ZVT erheblich reduziert (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: 0,30 [0,127; 0,699]; $p = 0,0033$). Zudem konnte nach 30 Monaten im Dostarlimab-Arm immer noch eine Überlebensrate von 83,3 % beobachtet werden, während unter der Behandlung mit Placebo + CP zum gleichen Zeitpunkt nur noch 55,1 % der Patientinnen am Leben waren. Die progressionsfreie Zeit bei betroffenen Patientinnen ist ebenfalls im Dostarlimab-Arm deutlich verlängert. So ist das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben unter einer Therapie mit Dostarlimab + CP im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + CP um 72 % reduziert. Dementsprechend profitieren Patientinnen im Dostarlimab-Arm länger von der primär eingesetzten Therapie und benötigen mögliche Folgetherapien zu einem deutlich späteren Zeitpunkt.

Mit der Studie 213361 (RUBY) liegt eine Studie der Evidenzstufe Ib vor. Aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studiendesigns ist sowohl auf Studienebene sowie auf Ebene aller Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Im Vergleich zur ZVT ergeben sich für Dostarlimab + CP bedeutsame signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ohne relevante Einbußen der Sicherheit und Verträglichkeit.

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als systemische Immun-Chemotherapie stellt seit Jahrzehnten den ersten neuen, innovativen und hocheffektiven Therapieansatz in der primären Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinoms dar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

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

In Deutschland wurde im Jahr 2019 bei 11.266 Frauen ein Endometriumkarzinom neu diagnostiziert. Damit stellt das Endometriumkarzinom mit einem Anteil von ca. 4,8 % die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane dar. Das Lebenszeitrisko der weiblichen Bevölkerung für eine Erkrankung an einem Endometriumkarzinom liegt in Deutschland bei 1,9 %. Wichtiger prognostischer Faktor ist das Stadium bei Erstdiagnose. Das 5-Jahres-Überleben mit Stadium III bei Erstdiagnose liegt zwischen 57 % und 68 % und mit Stadium IV zwischen 17 % und 26 %.

Die molekulare Klassifikation von Endometriumkarzinomen hat sowohl prädiktive als auch prognostische Relevanz und nimmt zunehmend Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Fast jede dritte Patientin mit einem Endometriumkarzinom weist einen dMMR/MSI-H-Status auf. Damit zeigt das Endometriumkarzinom die höchste dMMR/MSI-H-Rate aller Tumorentitäten.

Dostarlimab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Aufgrund der hohen Effektivität von Dostarlimab im Rahmen der primären Therapiesituation ist davon auszugehen, dass behandelte Patientinnen über eine lange Zeit von dieser primären Therapie profitieren und mögliche Folgetherapien erst zu einem vergleichsweise späten Zeitpunkt relevant werden. Evidenz für die Wirksamkeit und den regelhaften Einsatz einer erneuten Immun-Chemotherapie oder Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie im Falle eines Rezidivs gibt es bislang nicht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie unabhängig vom MMR/MSI-Status in der primären Therapiesituation eine systemische Chemotherapie mit der Wirkstoffkombination Carboplatin und Paclitaxel. Dies stellt die derzeitige Standardtherapie dar.

Der Bedarf für Therapieoptionen mit verbesserter Effektivität in diesem Patientenkollektiv ist hoch, da die alleinige Behandlung mit Platin-basierten Chemotherapeutika als Monotherapie bei diesen Patientinnen nur zu einem geringen Ansprechen führt, was sich in einer niedrigen medianen Gesamtüberlebensdauer von weniger als 3 Jahren und einem kurzen progressionsfreien Überleben widerspiegelt. Mit Dostarlimab steht Patientinnen erstmals ein Immuncheckpoint-Inhibitor zur Verfügung, der in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der primären Therapiesituation des Endometriumkarzinoms hoch wirksam ist, ohne gleichzeitig zu relevanten Einbußen der Sicherheit und Verträglichkeit zu führen.

Die Effektivität von Dostarlimab zeigt sich eindrucksvoll durch ein 70 % reduziertes Sterberisiko und eine 83,3 %ige Überlebensrate nach einem Zeitraum von 30 Monaten im Dostarlimab-Arm während im Kontrollarm zum gleichen Zeitpunkt nur noch 55,1 % der Patientinnen am Leben waren. Hinzu kommt ebenfalls eine deutliche Risikoreduktion für das Erleiden einer Krankheitsprogression von 72 % im Dostarlimab-Arm. Neben einer erheblichen Effektivität zeichnet sich die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel durch ein handhabbares Sicherheitsprofil aus. Vor diesem Hintergrund bietet Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome eine evidenzbasierte und zielgerichtete primäre Therapieoption und kann somit zur dringend notwendigen Verbesserung der vorhandenen primären Behandlungsmöglichkeiten in diesem Anwendungsgebiet beitragen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	1.917–3.440
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.917–3.440
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel: 1. Jahr: 56.510,78 € Folgejahre ^b : 47.404,04 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Neben den Produktkosten fallen bei der Anwendung von Dostarlimab zusätzliche Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Gabe der Infusionslösung (Dauer mindestens 30 min) an. Im ersten Jahr erfolgen 11,7 Anwendungen und in den Folgejahren 8,7 Anwendungen. Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden.</p>		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	8.630,58 € – 8.907,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Das Arzneimittel ist nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben. Die Therapie sollte von onkologischen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus der Patientinnen sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie Immunhistochemie (IHC), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) bestimmt werden.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, zur Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität können aus den Abschnitten 4.5 und 4.6 der Fachinformation entnommen werden.

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft verdünnt werden. Dabei sind die Hinweise zur Dosierung, Zubereitung, Aufbewahrung und Verabreichung sowie Informationen zu Inkompatibilitäten und zur Haltbarkeit zu beachten (siehe Abschnitte 4.2, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 der Fachinformation).

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt vor der Verabreichung von Carboplatin und Paclitaxel am gleichen Tag.

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden.

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung einschließlich detaillierter Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und infusionsbedingten Reaktionen können aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation entnommen werden.

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

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.