

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dostarlimab (JEMPERLI)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Therapie des primär fortgeschrittenen oder  
rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit  
dMMR/MSI-H, wenn eine  
systemische Therapie infrage kommt*

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

Stand: 18.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Molekulare Subgruppen des Endometriumkarzinoms.....	14
Tabelle 3-2: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms .....	19
Tabelle 3-3 Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation.....	22
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55) für Deutschland .....	27
Tabelle 3-5: Überlebensraten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55).....	28
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54–55) in Deutschland für 2023–2028 ( <sup>74</sup> GSK, 2023) .....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation ( <sup>74</sup> GSK, 2023).....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-10 Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-15: Mögliches Behandlungsschema zur Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Paclitaxel ( <sup>2</sup> Hikma Farmacêutica, 2020; <sup>4</sup> Axionovo, 2020) .....	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	68
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-19 Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI .....	79
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	92
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	95

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1 Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (5Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).....	16
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54–C55, Deutschland 2017–2018 je 100.000 Frauen.....	28
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	31
Abbildung 3-4: Dosierungsschema für JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.....	78
Abbildung 3-5: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie.....	78

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikanische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARID1A	AT-rich interaction domain 1A
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CSMD1	CUB and sushi multiple domains protein 1
CT	Computertomographie
CTNNB1	Catenin beta 1 protein gene
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Deoxyribonukleinsäure)
DMD	Duchenne muscular dystrophy gene
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Endometrial Cancer (Endometriumkarzinom)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology (Europäische Gesellschaft für gynäkologische Onkologie)
ESP	European Society of Pathology (Europäische Gesellschaft für Pathologie)
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology (Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie & Onkologie)
EU	Europäische Union
FAT4	FAT atypical cadherin 4
FBXW7	F-box and WD-40 domain-containing protein 7
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision)
IgG	Immunglobulin G
IU	International Unit (Internationale Einheit)
i. v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LVI	Lymphovascular invasion (Lymphgefäßinfiltration)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorization Holder (Zulassungsinhaber)
MELF	Microcystic elongated and fragmented
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH-1	MutL Homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur der DNA
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSH-2	MutS Homolog 2
MSH-6	MutS Homolog 6
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NGS	Next-Generation Sequencing
NSMP	No Specific Molecular Profile (Unspezifisches molekulares Profil)
p53, TP53	Tumor Supressor Protein p53
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
PIK3R1	Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
PMS-2	PMS-1 Protein Homolog 2
p. o.	peroral
POLE	Polymerase Epsilon-Gen
POLE-mut	Polymerase E-mutiert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPP2R1A	Protein Phosphatase 2 Scaffold Subunit Alpha
ProMisE	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagementplan)
RPL22	Ribosomal Protein L22
SCNA	Somatic Copy Number Alteration (somatische Kopienzahlvariation)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SoC	Standard of Care (Versorgungsstandard)
TCGA	The Cancer Genome Atlas
tgl.	Täglich
TILs	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
wt	Wildtyp
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 (<sup>1</sup>GSK, 2023).

Mit der Genehmigung einer Typ II-Variation vom 07.12.2023 wurde das Anwendungsgebiet (AWG) von Dostarlimab erweitert. Dostarlimab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nun bereits in der primären Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt (<sup>1</sup>GSK, 2023).

Das AWG des Dossiers bezieht sich somit auf die primäre Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das AWG ist eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Insgesamt haben drei Beratungsgespräche mit dem G-BA zur ZVT für das in Abschnitt 3.1.1 beschriebene AWG von Dostarlimab nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stattgefunden (<sup>2</sup>BMJ, 2023).

Folgende ZVT wurde vom G-BA im Rahmen des finalen Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2023-B-226) am 13.10.2023 für das Anwendungsgebiet des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H bestimmt (<sup>3</sup>G-BA, 2023):

- Carboplatin und Paclitaxel

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Informationen in Abschnitt 3.1 zur Benennung der ZVT und der Begründung für die Wahl der ZVT stammen insbesondere aus der Fachinformation zu Dostarlimab und der vorläufigen Fassung der Niederschrift der zuletzt zum relevanten AWG stattgefundenen G-BA-Beratung vom 13.10.2023 zu Dostarlimab. Die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.
2. BMJ, Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-226, Dostarlimab zur Behandlung des primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom, 2023, 13.10.2023. 2023.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Weltweit betrachtet ist das Endometriumkarzinom eine der wenigen Krebsarten mit steigender Inzidenz. In Deutschland dagegen bleibt die Inzidenzrate in den letzten Jahren stabil, was darauf schließen lässt, dass demografische und kulturelle Unterschiede bei dieser komplexen Krankheit eine Rolle spielen könnten. Im Jahr 2019 wurde in Deutschland bei 11.266 Frauen ein Endometriumkarzinom diagnostiziert<sup>(1)ZfKD, 2023;</sup><sup>(2)Robert Koch-Institut (RKI), 2021</sup>). Damit stellt das Endometriumkarzinom mit einem Anteil von ca. 4,8 % die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane dar<sup>(2)Robert Koch-Institut (RKI), 2021</sup>). Das Lebenszeitrisiko der weiblichen Bevölkerung für eine Erkrankung an einem Endometriumkarzinom liegt in Deutschland bei 1,9 %<sup>(2)Robert Koch-Institut (RKI), 2021</sup>).

#### Ätiologie und Pathogenese

Über Jahrzehnte erfolgte die Unterteilung des Endometriumkarzinoms auf histologischer Basis eines dualistischen (Typ I und Typ II) Pathogenese Modells<sup>(3)Bokhman, 1983</sup>). Typ I ist mit exzessiver Östrogen Expression, hohem BMI und einem Alter zwischen 55-65 Jahre assoziiert. Zudem ist Typ I dem Histologietyp Endometrioid zuzuordnen und kommt in ca. 70-80% der Fälle vor, während Typ II (ca. 10-20%) als nicht-Endometrioid (Serös, Klarzellig oder gemischte Histologie) zu klassifizieren ist. Typ II ist mit einem Alter über 65 und einem normalem BMI assoziiert<sup>(4)Rodriguez-Palacios, et al., 2022;</sup><sup>(5)Leitlinienprogramm Onkologie, 2022</sup>). Der nicht-Endometrioid Typ II ist generell mit einer schlechten Prognose assoziiert<sup>(6)Passarello, et al., 2019</sup>), obwohl für alle Frauen in fortgeschrittenen Stadien ein hoher Bedarf an neuen innovativen Therapien besteht.

Heutzutage spielt die Histologie nach wie vor eine wichtige Rolle in der Pathogenese, jedoch nimmt die vereinfachte, dualistische Typ I, II Unterteilung zunehmend an Bedeutung ab. Ursächlich hierfür ist, dass das zuvor beschriebene Model von Bokhman und Kollegen die Grundlage zur Prädiktion von Endometriumkarzinomen darstellt, es jedoch nicht die biologische Vielfalt der Endometriumkarzinome widerspiegelt. Es weist daher eine begrenzte Reproduzierbarkeit auf und zeigt Einschränkungen bezüglich der prognostischen Aussagefähigkeit<sup>(7)Léon-Castillo, 2023;</sup><sup>(8)Hiller, et al., 2023;</sup><sup>(9)McAlpine, et al., 2018</sup>).

Abgelöst wurde die histopathologische duale Klassifikation durch eine molekulare Charakterisierung und Differenzierung des Endometriumkarzinoms. Die wichtigsten Grundlagen zur molekularen Klassifikation liefern die Ergebnisse des Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekts (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>11</sup>Kandoth, et al., 2013). Die Auswirkungen dieses Projekts und der daraus resultierenden Forschung haben die molekulare Klassifizierung in den Vordergrund gerückt und eine neue Ära in der Behandlung des Endometriumkarzinoms gestartet.

Endometriumkarzinome werden in vier distinkte molekulare Subgruppen unterteilt, welche sich durch ihre genomischen Veränderungen (Mutationsraten, Anzahl an Genkopien, Mikrosatellitenstatus) unterscheiden: POLE (ultramutated), dMMR/MSI (hypermuted), p53 abnormal (copy-number high) und No Specific Molecular Profile (copy-number low) (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>11</sup>Kandoth, et al., 2013;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018):

- POLE-mutierte Endometriumkarzinome haben eine sehr hohe Mutationsfrequenz (ultramutiert). Sie weisen wiederkehrende Mutationen in der Exonuklease Domäne der DNA-Polymerase Epsilon (POLE) auf, und werden typischerweise als hochgradige endometrioide Karzinome eingestuft (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Sie treten häufig bei jüngeren Patientinnen auf und haben in der Regel eine sehr gute Prognose.
- Die dMMR/MSI-Subgruppe ist gekennzeichnet durch eine Defizienz im Mismatch-Reparatur (MMR)-Mechanismus der DNA. Dieser wird normalerweise durch vier verschiedene Proteine (MLH-1, MSH-2, MSH-6 und PMS-2) gesteuert und sorgt für eine Reparatur von Basenfehlpaarungen während der DNA-Replikation (<sup>13</sup>Battaglin, et al., 2018). Durch den Defekt oder die Inaktivierung eines dieser Gene kommt es zum Ausfall eines dieser Proteine und damit zu einem defizienten MMR-System (dMMR), was in der Folge zu einer hohen Instabilität der Mikrosatelliten führt (MSI-H) (<sup>14</sup>Luchini, et al., 2019). Mikrosatelliten sind kurze repetitive DNA-Sequenzen, welche besonders anfällig für Fehler in der DNA-Replikation sind. Durch Defekte in der DNA-Reparatur verändert sich sowohl die Anzahl der Mikrosatelliten als auch deren Länge (Polymorphismen) und die Mutationshäufigkeit. Daraus resultiert eine genetische Instabilität (instabile DNA). dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome haben eine mittlere Prognose und können zudem in einigen Fällen mit dem autosomal-dominant vererbten Lynch-Syndrom assoziiert sein (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021).
- p53-abnormale (copy-number high) Endometriumkarzinome weisen eine hohe Veränderung in der Anzahl somatischer Genkopien auf und sind zumeist seröse Karzinome, welche als hochgradig eingestuft werden. Sie haben in der Regel eine ungünstige Prognose.
- Die Endometriumkarzinome, die in keine der genannten Gruppen fallen, werden in der heterogenen Subgruppe mit unspezifischem molekularem Profil (NSMP, No Specific Molecular Profile) zusammengefasst („copy-number low“). Diese Subgruppe weist eine

niedrige Mutationsfrequenz auf und macht prozentual den höchsten Anteil der Endometriumkarzinome aus. Tabelle 3-1 zeigt die wichtigsten Merkmale der vier molekularen Subgruppen.

Diese molekulare Differenzierung von Endometriumkarzinomen, basierend auf den Erkenntnissen des TCGA-Projekts, hat Einzug in verschiedene Leitlinien und Klassifikationssysteme gefunden. So werden sowohl in den Empfehlungen der aktuellen europäischen ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) /ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology)/ESP (European Society of Pathology)-Leitlinie als auch der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom die molekularen Subgruppen berücksichtigt und ihre routinemäßige Bestimmung ausdrücklich empfohlen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021). Im Jahr 2020 hat die molekulare Unterscheidung von Endometriumkarzinomen zudem zur Veröffentlichung einer neuen WHO (World Health Organization)-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Genitale geführt (<sup>15</sup>Masood, et al., 2021). Die bis dahin vorwiegend rein morphologische Klassifikation von Endometriumkarzinomen wurde durch ein Klassifikationssystem ersetzt, welches sowohl histologische als auch molekulare Merkmale integriert (<sup>7</sup>Léon-Castillo, 2023). Die Klassifikation von Endometriumkarzinomen stellt somit nun eine morfo-molekulare Klassifikation dar, welche sowohl histologisch (Tumordiagnose, histologischer Subtyp, ggf. Grading), immunhistochemisch (MMR-Proteine, p53) als auch molekularpathologisch (POLE-Mutation) erfolgt (<sup>8</sup>Hiller, et al., 2023).

Tabelle 3-1: Molekulare Subgruppen des Endometriumkarzinoms

	<b>POLE-mutiert</b>	<b>MSI MMR-defizient</b>	<b>copy- number low NSMP</b>	<b>copy- number high p53-abnormal</b>
Molekulare Eigenschaften	> 100 Mutationen/Mb, MSS	10–100 Mutationen/Mb, MSI	< 10 Mutationen/Mb, CTNNB1	< 10 Mutationen/Mb, MSS
SCNA	sehr gering	gering	gering	hoch
Fünf häufigste wiederkehrende Genmutationen (%)	POLE (100%) DMD (100%) CSMD1 (100%) FAT4 (100%) PTEN (94%)	PTEN (88%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (42%) RPL22 (37%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) PIK3CA (53%) CTNNB1 (52%) ARID1A (42%) PIK3R1 (33%)	TP53 (92%) PIK3CA (47%) FBXW7 (22%) PPP2R1A (22%) PTEN (10%)
Histologie	endometrioid, häufig high-grade, Tumorroriesenzellen, reichlich TIL	endometrioid, häufig high-grade, reichlich TIL, muzinöse Differenzierung, MELF-Typ Invasionsmuster	endometrioid, meist low-grade, häufig mit squamöser Differenzierung oder Morula, keine TIL	serös, meist high-grade mit diffusen Atypien, teils glanduläre, teils solide Architektur
Klinik	jüngere Patientinnen, geringer BMI,	höherer BMI, Lynch Syndrom	höherer BMI	höheres Alter, geringer BMI,

	<b>POLE-mutiert</b>	<b>MSI MMR-defizient</b>	<b>copy- number low NSMP</b>	<b>copy- number high p53-abnormal</b>
	frühes Stadium (IA/IB)			fortgeschrittenes Stadium
Prognose	exzellent	intermediär	exzellent bis ungünstig	ungünstig
Diagnostische Tests	NGS / Sanger- Sequenzierung, Tumormutations- last	MMR- Immunhistologie (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6), MSI-Analyse, Tumormutations- last		p53- Immunhistologie, NGS, SCNA
Quelle: modifiziert nach ( <sup>9</sup> McAlpine, et al., 2018; <sup>16</sup> Diebold, 2021)				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die im Rahmen des TCGA-Projekts genutzten Methoden zur molekularen Typisierung sind für eine breite Anwendung in der klinischen Routinepraxis zu aufwendig und kostspielig (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Deshalb wurden von verschiedenen Forschungsgruppen pragmatischere Ansätze entwickelt. So wurde für die Bestimmung der molekularen Subgruppen ein vorwiegend auf immunhistochemischen Methoden basierender Algorithmus entwickelt (ProMisE, Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018;<sup>17</sup>Talhok, et al., 2017), der in der Routinediagnostik angewendet werden kann und eine hohe Konkordanz zwischen Ergebnissen am Abradat und OP-Präparat aufweist (<sup>18</sup>Stelloo, et al., 2014). Für die Bestimmung des MMR- sowie des p53-Status stehen immunhistochemische Surrogatmarker zur Verfügung. Für die POLE-Mutation ist dies nicht der Fall, so dass hier eine molekularpathologische Analyse mittels Sanger-Sequenzierung oder Next-Generation Sequenzierung erfolgen muss (<sup>8</sup>Hiller, et al., 2023;<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Dies wurde in die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom integriert. Sie empfiehlt bei allen primär diagnostizierten Endometriumkarzinomen die immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine, welche bei höhergradigen Endometriumkarzinomen durch die POLE-Mutationsanalyse ergänzt werden kann (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Der entsprechende Algorithmus ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

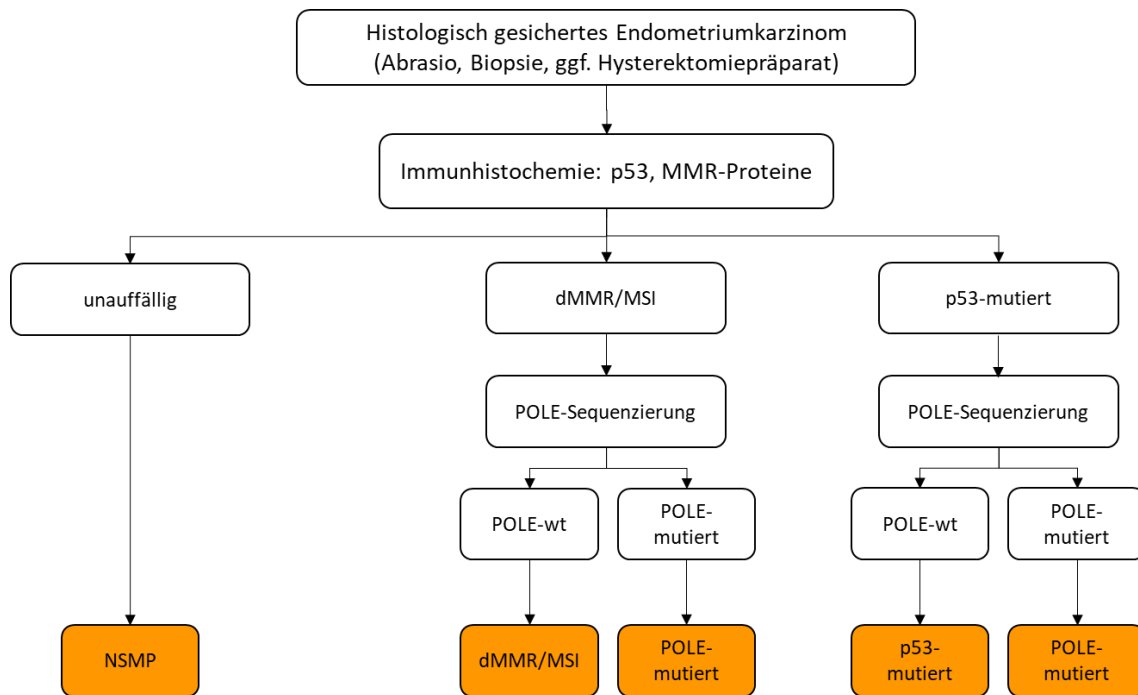


Abbildung 3-1 Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (5Leitlinienprogramm Onkologie, 2022)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die molekulare Klassifikation von Endometriumkarzinomen hat eine prädiktive Relevanz und ist essenziell für eine optimale Therapieentscheidung (5Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>20</sup>Evrard, et al., 2021). Besonders dem dMMR/MSI-H-Status wird ein prädiktiver Wert bezüglich der Auswahl und Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Dostarlimab zugeschrieben (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>21</sup>Green, et al., 2020). 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. Darüber hinaus ist Dostarlimab bereits seit 2021 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist (<sup>22</sup>GSK, 2023).

### MMR/MSI-Analyse

Insbesondere die molekulare Subgruppen dMMR/MSI hat einen prädiktive Relevanz in Bezug auf das Ansprechen auf Immuntherapien (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019) und bestimmt im Versorgungsalltag von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mittlerweile die Therapieentscheidung (<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>20</sup>Evrard, et al., 2021). Im rezidivierenden Setting (post-platinum Chemotherapie) ist seit



April 2021 Dostarlimab als Monotherapie in Europa zugelassen. Innerhalb von 12 Monaten nach dieser Zulassung folgten zwei weitere Immuntherapie-basierte Optionen als anti-PD-1 Monotherapie oder in Kombination mit einem Tyrosin Kinase Inhibitor. Sowohl auf nationaler als auch europäischer Ebene wird die Bestimmung des MMR/MSI-Status für alle Patientinnen in der aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie empfohlen (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021). Die im September 2022 aktualisierte Version der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom empfiehlt die Testung auf MMR-Defekt/MSI bei jedem histologisch diagnostizierten primären Endometriumkarzinom, und zwar unabhängig vom Alter und histologischem Subtyp (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Primär empfohlen wird hierbei die immunhistochemische (IHC) Analyse der MMR-Proteine. Hierbei wird in einer indirekten Testmethode der Funktionsverlust eines oder mehrerer MMR-Gene im Tumorgewebe nachgewiesen. Dies geschieht durch den Nachweis des Expressionsverlusts von MMR-Proteinen in Tumorzellkernen. Die Tumorzellkerne werden mittels spezifischer Antikörper angefärbt und die immunhistochemische Färbung liefert je nach betroffenem bzw. inaktivem Protein ein charakteristisches Ausfallmuster (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019). Zur Interpretation des Färbemusters muss die Funktionsweise der MMR-Proteine berücksichtigt werden. Die vier wesentlichen MMR-Proteine bilden Heterodimere (MSH-2 bindet an MSH6 und MLH-1 bindet an PMS-2) (<sup>24</sup>Carethers, 2017). Beim Ausfall des ersten Bindungspartners kommt es typischerweise auch zum Ausfall des zweiten, wohingegen beim Ausfall des zweiten Bindungspartners der erste weiterhin nachweisbar ist (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019). Aufgrund dessen ist es möglich in einem ersten Schritt lediglich eine Zwei-Marker-Testung durchzuführen (2er-Panel mit MSH-6 und PMS-2), welche bei Expressionsausfall durch den jeweiligen Bindungspartner ergänzt wird (<sup>3</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019;<sup>25</sup>Ruschoff, et al., 2021). Die IHC ist eine standardisierte, kosteneffiziente und ubiquitär verfügbare Untersuchungsmethode, welche einfach in die Routinediagnostik implementiert werden kann (<sup>8</sup>Hiller, et al., 2023). Indikationsbezogen kann sie bei unklaren Ergebnissen durch die molekularpathologische MSI-Testung ergänzt werden (MSI-PCR). Diese Untersuchung ist im Gegensatz zur IHC kostenintensiver und wird nicht von allen Laboren standardmäßig angeboten. Bei der MSI-PCR handelt es sich, anders als bei der IHC, um einen direkten MSI-Nachweis mit Hilfe geeigneter Mikrosatelliten-Marker. Hierbei liefern Unterschiede in der Länge des amplifizierten Fragments des Tumorgewebes im Vergleich zu einer korrespondierenden Normalprobe Hinweise auf MSI. Der Schwellenwert für eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) liegt bei zwei instabilen Markern. Grundsätzlich ist die Konkordanz zwischen MMR- und MSI-Testung beim Endometriumkarzinom mit ca. 94 % hoch (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019;<sup>26</sup>Stelloo, et al., 2017). Im Falle einer Diskordanz zwischen IHC- und PCR-Ergebnissen kann eine Untersuchung mittels Next Generation Sequencing (NGS) ergänzend herangezogen werden (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019). Diese wird bisher jedoch vorwiegend in spezialisierten Laboren angewendet und ist noch nicht ausreichend standardisiert (<sup>23</sup>Dietmaier, et al., 2019).

### **Symptomatik und Diagnose**

Die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose des Endometriumkarzinoms ist für die Prognose entscheidend. Symptome wie Bauchschmerzen

oder vaginale Blutungen werden oft als normaler Bestandteil des Lebens angesehen und können leicht abgetan werden, was zu einer verzögerten Diagnose und Behandlung führen kann (<sup>27</sup>Clarke, et al., 2018). Die Versorgung von Patientinnen mit Verdacht auf Endometriumkarzinom beziehungsweise der Diagnose Endometriumkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Das häufigste und für die Diagnostik führende Symptom des Endometriumkarzinoms ist die abnorme uterine Blutung. Bei prämenopausalen Frauen mit uterinen Blutungen liegt nur bei etwa 0,3 % auch ein Endometriumkarzinom vor (<sup>28</sup>Pennant, et al., 2017), während Blutungen in der Postmenopause in ungefähr 16 % der Fälle Folge eines Endometriumkarzinoms sind (<sup>29</sup>American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Committee, 2018). Aufgrund dieser Unterschiede empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie ein differenziertes diagnostisches Vorgehen für prämenopausale und peri- bzw. postmenopausale Frauen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Bei prämenopausalen Frauen mit einer hämodynamisch nicht relevanten abnormen uterinen Blutung wird eine klinische Untersuchung mit transvaginaler Sonographie und zytologischer Untersuchung empfohlen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Bei peri- und postmenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung sollte gemäß des diagnostischen Algorithmus der S3-Leitlinie zunächst eine klinische Untersuchung inklusive transvaginaler Sonographie und Zytologie durchgeführt werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>30</sup>Timmermans, et al., 2010). Wenn die gesicherte Diagnose eines Endometriumkarzinoms vorliegt, ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die empfohlene Referenzmethode zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dies beinhaltet die Exploration des Abdomens, Hysterektomie, beidseitige Adnexexstirpation sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (<sup>31</sup>Denschlag, et al., 2010). Bildgebende Verfahren können komplementär zur Abklärung von Metastasen eingesetzt werden. Zur Abklärung einer Myometrium- oder Zervixinfiltration wird eine transvaginale Sonographie empfohlen, die bei nicht aussagefähigem Befund durch eine Magnetresonanztomographie ergänzt werden kann. Ein begründeter Verdacht auf Fernmetastasierung sollte mittels Schnittbildgebung evaluiert werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt keine Screening- bzw. Früherkennungsuntersuchungen, da die vorliegende Evidenz nicht zeigt, dass dadurch die Endometriumkarzinom-spezifische Mortalität gesenkt werden kann (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Die Früherkennung der Symptome eines Endometriumkarzinoms ist wichtig, weil die Diagnose und Behandlung in früheren Stadien mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Dies ist in späteren Endometriumkarzinom Stadien nicht der Fall (<sup>27</sup>Clarke, et al., 2018).

Besonders die Symptomlast von Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III-IV) ist hoch. Häufige Symptome sind Darmobstruktion / Obstipation, Harnstau, Fistelbildung, vaginaler Ausfluss und/oder genitale Blutung, Kloakenbildung sowie Depression und Fatigue (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>32</sup>Bauerschmitz, et al., 2017).

Sowohl Patientinnen als auch ihre Angehörigen können aufgrund Ihrer Tumorerkrankung mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

### Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Die Stadieneinteilung erfolgt beim Endometriumkarzinom anhand der TNM (Tumor, Nodus, Metastasen) -Kategorien und FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien (siehe Tabelle 3-2) (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>33</sup>Wittekind, 2020). Das FIGO-Stadium und die TNM-Kategorie spiegeln das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung der Endometriumkarzinome wider und sind wichtige prognostische Faktoren. Höhere Kategorien bzw. Stadien sind assoziiert mit einem kürzeren Gesamtüberleben und einem kürzeren progressionsfreien Überleben (<sup>34</sup>Steiner, et al., 2012;<sup>35</sup>Tejerizo-García, et al., 2013).

Tabelle 3-2: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I <sup>a</sup>	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA <sup>a</sup>	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1 oder N2	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1/N2	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten <sup>b</sup>
N1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut <sup>c</sup>
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
		a: Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden. b: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden. c: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.
Quelle: ( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2022; <sup>33</sup> Wittekind, 2020)		

Die histopathologische Graduierung von Endometriumkarzinomen erfolgt nach den FIGO-Kriterien anhand des Anteils solider, nicht-plattenepithelialer Areale (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>36</sup>Soslow, et al., 2019). Grad 1 (G1) -Karzinome enthalten weniger als 5 %, Grad 2 (G2) -Karzinome zwischen 6 % und 50 %, und Grad 3 (G3) -Karzinome mehr als 50 % solide, nicht-plattenepitheliale Areale (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>6</sup>Passarello, et al., 2019). Die WHO und die aktuelle europäische Leitlinie empfehlen zudem die binäre Darstellung des Gradings. Hierbei werden G1- und G2-Karzinome als „low-grade“ und G3-Karzinome als „high-grade“ eingestuft (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021). Je höher das Grading eines Tumors ist, desto schlechter ist dieser differenziert. Daraus ergibt sich für „high-grade“ Tumoren ein höheres Risiko für Metastasierung und eine insgesamt schlechtere Prognose (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>37</sup>Scholten, et al., 2004).

Dass die FIGO-Klassifizierung ein adaptierendes und sich weiterentwickelndes System ist, zeigt die jüngst im Oktober 2023 veröffentlichte neue Version, die sich durch eine erhöhte Prognosegenauigkeit und differenzierte Sub-Stadien auszeichnet. Die Molekulare Klassifizierung hat Einzug in die FIGO-Klassifizierung gefunden (<sup>38</sup>Berek, et al., 2023). Dieses neue FIGO Staging System wird gerade noch validiert (<sup>39</sup>Schwameis, et al., 2023), liefert jedoch bereits jetzt einen Ausblick, wie sich zukünftig Staging-Systemen auch für andere Organe potenziell entwickeln werden (<sup>38</sup>Berek, et al., 2023;<sup>40</sup>Vergote, et al., 2023).

## Prognose

Durch die molekulare Klassifikation von Endometriumkarzinomen und die nachgewiesenermaßen hohe prognostische und prädiktive Relevanz der molekularen Subgruppen, rücken diese zusammen mit dem Diagnosestadium bzw. -Zeitpunkt nun mehr in den Fokus der Prognoseabschätzung (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Historisch betrachtet sind die beiden beschriebenen histopathologischen Endometriumkarzinom-Typen mit einem prognostischen Wert für den Krankheitsverlauf assoziiert. Während für Frauen mit einem Typ I-Endometriumkarzinom ein 5-Jahres-Überleben von etwa 85 % prognostiziert wird, liegt die Prognose für das 5-Jahres-Überleben von Frauen mit einem Typ II-Endometriumkarzinom bei etwa 55 % (<sup>41</sup>Morice, et al., 2016). Auch für die Rezidivrate von Endometriumkarzinomen gilt der histologische Typ als ein wichtiger prognostischer Faktor. Bei Endometriumkarzinomen des Typs I liegt das Risiko für ein Rezidiv bei etwa 20 %, während das Risiko eines Rezidivs für Patientinnen mit einem Typ II-Endometriumkarzinom etwa 50 % beträgt (<sup>41</sup>Morice, et al., 2016).

Neben der Histologie war und ist das Stadium bei Erstdiagnose ein wichtiger prognostischer Faktor beim Endometriumkarzinom (<sup>6</sup>Passarello, et al., 2019). In einer aktuellen Studie wurden die Daten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus sieben verschiedenen Ländern ausgewertet, wobei der Großteil der Patientinnen aus Deutschland und der Schweiz kam (54,3 bzw. 44,0 %) (<sup>42</sup>Chinczewski, et al., 2023). Die Mehrheit aller Endometriumkarzinome wurde im FIGO Stadium I (62,5 %) diagnostiziert, gefolgt von 16,6 % im Stadium II, 15,1 % im Stadium III und 5,8 % im Stadium IV (<sup>42</sup>Chinczewski, et al., 2023). Eine frühere Diagnose ist mit einer entsprechend besseren Prognose verbunden. Die Rezidivrate liegt im Stadium I und II zwischen 7 % und 15 % (<sup>43</sup>Creutzberg, et al., 2003;<sup>44</sup>Rütten, et al., 2021;<sup>45</sup>Del Carmen, et al., 2011) und das 5-Jahres-Überleben zwischen 74 % und 95 % (<sup>41</sup>Morice, et al., 2016;<sup>46</sup>Creasman, et al., 2006;<sup>47</sup>Ramirez, et al., 2022;<sup>48</sup>Colombo, et al., 2016). Im Stadium III und IV liegt die Rezidivrate hingegen zwischen 38 % und 67 % (<sup>49</sup>Huijgens, et al., 2013). Das 5-Jahres-Überleben im Stadium III liegt zwischen 57 % und 68 % und im Stadium IV zwischen 17 % und 26 % (<sup>41</sup>Morice, et al., 2016;<sup>46</sup>Creasman, et al., 2006;<sup>47</sup>Ramirez, et al., 2022;<sup>48</sup>Colombo, et al., 2016;<sup>50</sup>Makker, et al., 2017). Etwa 60 % der Rezidive sind nicht lokal und haben eine entsprechend schlechte Prognose (<sup>34</sup>Steiner, et al., 2012;<sup>51</sup>Fung-Kee-Fung, et al., 2006).

Seit der Etablierung der molekularen Klassifikation von Endometriumkarzinomen haben mehrere Studien ihre klinische Anwendbarkeit und prognostische Relevanz belegt (<sup>17</sup>Talhok, et al., 2017;<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>52</sup>Stelloo, et al., 2016;<sup>53</sup>Stelloo, et al., 2015). Die vier genomischen Subgruppen weisen hierbei Unterschiede im 5-Jahres-Überleben und progressionsfreien Überleben auf (<sup>17</sup>Talhok, et al., 2017;<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020). POLE-mutierte Endometriumkarzinome treten mit einer Häufigkeit von ca. 9 % auf und haben in der Regel eine gute Prognose (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). In einer Studie zum prognostischen Einfluss der molekularen Subgruppen (basierend auf der adjuvante Patientenpopulation der PORTEC-3-Studie) konnte für die POLE-Subgruppe in diesem Patientenkollektiv (Stadium IB-III) ein 5-Jahres-Überleben von 98 % gezeigt werden (<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020). Fast jede dritte Patientin mit einem Endometriumkarzinom weist einen dMMR/MSI-H-Status auf (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018;<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>55</sup>Berg, et al., 2023). Damit zeigt das Endometriumkarzinom die höchste dMMR/MSI-H-Rate aller Tumorentitäten (<sup>56</sup>Bonneville, et al., 2017). dMMR/MSI-H-Karzinome sind über alle Stadien hinweg mit einer mittleren Prognose und einem 5-Jahres-Überleben zwischen 75,7 % und 81,3 % assoziiert (<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>57</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Endometriumkarzinome mit unspezifischem molekularem Profil repräsentieren mit ca. 50 % die größte der vier molekularen Subgruppen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe, kann die Prognose von exzellent bis ungünstig variieren, was in verschiedenen Studien belegt wurde (5-Jahres-Überleben von 37,9 % bis 88,5 %) (<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>57</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Die Gruppe der p53-abnormalen (serös-like) Tumoren ist von allen molekularen Subgruppen mit der schlechtesten Prognose assoziiert (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). Das 5-Jahres-Überleben liegt in dieser Gruppe bei nur 54,0 % (<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>57</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Durch die Integration der molekularen Marker und ihrer prognostischen Aussagekraft in die Risikoevaluierung von

Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird eine genauere Risikostratifizierung ermöglicht als allein mit histologischen Parametern. Die aktuelle europäische Leitlinie enthält eine entsprechende Risikostratifizierung (siehe Tabelle 3-3), welche die molekularen Parameter sowohl in die Risikoklassifizierung als auch in Therapieempfehlungen integriert (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021).

Tabelle 3-3 Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt <sup>a</sup>
Niedrig	Stadium IA, endometrioid, low-grade, LVI negativ oder fokal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I-II, POLE mutiertes endometrioides Karzinom, ohne Residualtumor</li> <li>▪ Stadium IA, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, low-grade, LVI negativ oder fokal</li> </ul>
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IB, endometrioid, low-grade, LVI negativ oder fokal</li> <li>▪ Stadium IA, endometrioid, high-grade, LVI negativ oder fokal</li> <li>▪ Stadium IA, nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt), ohne Myometriuminfiltration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IB, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, low-grade, LVI negativ oder fokal</li> <li>▪ Stadium IA, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, high-grade, LVI negativ oder fokal</li> <li>▪ Stadium IA, p53-abn und/oder nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt), ohne Myometriuminfiltration</li> </ul>
Hoch-intermediär	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I, endometrioid, erhebliche LVI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe</li> <li>▪ Stadium IB, endometrioid, high-grade, unabhängig vom LVI-Status</li> <li>▪ Stadium II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, erhebliche LVI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe</li> <li>▪ Stadium IB, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom, high-grade, unabhängig vom LVI-Status</li> <li>▪ Stadium II, dMMR/NSMP, endometrioides Karzinom</li> </ul>
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III-IVA, ohne Residualtumor</li> <li>▪ Stadium I-IVA, nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Stadium III-IVA, dMMR/NSMP</b>, endometrioides Karzinom ohne Residualtumor</li> <li>▪ Stadium I-IVA, p53-abn, endometrioides Karzinom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor</li> <li>▪ <b>Stadium I-IVA, dMMR/NSMP</b>, seröses oder undifferenziertes</li> </ul>

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt <sup>a</sup>
		Karzinom oder Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor
Fortgeschritten metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III-IVA mit Residualtumor</li> <li>▪ Stadium IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III-IVA mit Residualtumor, unabhängig vom molekularen Typ</li> <li>▪ Stadium IVB, unabhängig vom molekularen Typ</li> </ul>
a: Für POLE-mutierte Endometriumkarzinome im Stadium III-IVA und für MMR-defiziente oder NSMP klarzellige Endometriumkarzinome mit Myometriuminfiltration liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patienten hinsichtlich der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuordnen zu können. Eine prospektive Erfassung dieser Tumoren wird empfohlen.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: modifiziert nach ( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2022; <sup>10</sup> Concin, et al., 2021)		

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms

Für die Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR/MSI-H besteht aktuell ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, was im Folgenden hergeleitet, erläutert und evidenzbasiert begründet wird.

Als Behandlungsstandard für ein primär fortgeschrittenes Endometriumkarzinom zählt eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Trotz leitliniengerechter Therapie können sowohl Patientinnen mit primär fortgeschrittenem als auch mit frühem Endometriumkarzinom ein Rezidiv entwickeln. Die Prognose für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ist ungünstig. Die mediane Überlebensdauer nach Rezidiv liegt zumeist zwischen ein und zwei Jahren (<sup>50</sup>Makker, et al., 2017;<sup>58</sup>McMeekin, et al., 2007;<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022;<sup>60</sup>Legge, et al., 2020).

Bei der Therapie des rezidivierenden Endometriumkarzinoms empfiehlt die S3-Leitlinie mit einem hohen Evidenzgrad (ebenso wie beim primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom) für Patientinnen mit nicht lokal therapierbarem Endometriumrezidiv oder bei Fernmetastasierung eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Eine

endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat oder (in Kombination mit) Tamoxifen kann bei einem Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden, wobei die Effektivität einer endokrinen Therapie gegenüber einer Chemotherapie oder Best Supportive Care nicht durch kontrollierte Studien belegt ist (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Als äquieffektiv zur chemotherapeutischen Behandlung des Endometriumkarzinoms gilt neben der bereits genannten Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel die Kombination aus Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Im Gegensatz zur letzteren Kombination besitzt die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel in Deutschland keine Zulassung für das AWG Endometriumkarzinom, stellt jedoch im Versorgungsalltag den aktuellen Behandlungsstandard dar. Grund hierfür ist die deutlich geringere Toxizität, wie im Rahmen der GOG 209 Studie nachgewiesen wurden (<sup>61</sup>Miller, et al., 2020). Daraus leiten sowohl wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als auch zur G-BA Beratung hinzugezogenen klinische Experten den eindeutigen Therapiestandard Carboplatin und Paclitaxel ab (<sup>62</sup>G-BA, 2023). Die Interimsanalyse der noch unveröffentlichten SMARAGD-Studie zur Versorgungsrealität in Deutschland belegt ebenfalls, dass in der primären Therapiesituation vorwiegend Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt werden (69,9 %), wohingegen Cisplatin und Doxorubicin in der Studie keine und im Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle spielen (<sup>63</sup>ClinicalTrials.gov, 2023).

Die Hinzunahme von Chemotherapie zur Strahlentherapie wurde in der PORTEC-3-Studie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zugabe einer Platin-basierten Chemotherapie zu einer Strahlentherapie bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hatte (<sup>54</sup>León-Castillo, et al., 2020). Auch in der GOG258 Studie ergab sich kein Vorteil einer Chemoradiotherapie im Vergleich zur Chemotherapie für das Gesamtüberleben (<sup>64</sup>Matei, et al., 2019;<sup>65</sup>Matei, et al., 2023).

Insgesamt ist die Effektivität systemischer Chemotherapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom jedoch limitiert (<sup>50</sup>Makker, et al., 2017). Die alleinige Behandlung mit Platin-basierten Chemotherapeutika als Monotherapie führt bei diesen Patientinnen nur zu einem geringen Ansprechen, was sich in einer niedrigen medianen Gesamtüberlebensdauer und einem kurzen progressionsfreien Überleben widerspiegelt (<sup>50</sup>Makker, et al., 2017;<sup>60</sup>Legge, et al., 2020;<sup>66</sup>Halla, 2022). Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel hat sich als SoC (Standard of Care) bei primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom etabliert, aber die Langzeitergebnisse sind jedoch nach wie vor limitiert, mit einem medianen Überleben von weniger als 3 Jahren (<sup>61</sup>Miller, et al., 2020;<sup>67</sup>Yang, et al., 2011;<sup>68</sup>Fleming, et al., 2004;<sup>69</sup>Miller, et al., 2012).

Die RUBY-Studie liefert Daten zur Effektivität von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (<sup>70</sup>Mirza, et al., 2023). In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase III-Studie wurde durch die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein 72 % geringeres Progressionsrisiko sowie ein 70 % geringeres Sterberisiko gegenüber dem SoC bei Patientinnen mit primär



fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H (<sup>70</sup>Mirza, et al., 2023) erreicht. Die hohe klinische Relevanz des Zusammenhangs zwischen Biomarkerstatus und dem prädiktiven Ansprechen auf Immuntherapien wird durch die S3-Leitlinien-Empfehlung deutlich, alle primär diagnostizierten Endometriumkarzinome auf MMR-Defekt/MSI zu testen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Im Anschluss an die Diagnose eines primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit MMR-Defizienz erscheint es aufgrund der dargestellten Evidenz dann nur folgerichtig, eine zielgerichtete Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wie Dostarlimab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie einzuleiten. Durch die Kombination der molekularen Testung und einer darauffolgenden zielgerichteten Immuntherapie, wird Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H eine dringend notwendige Therapieperspektive in der primären Therapiesituation eröffnet.

In der sekundären Therapiesituation von fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinomen mit dMMR/MSI-H während oder nach Progress auf platin-basierten Chemotherapie ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren schon etabliert. Für diese Population empfiehlt die S3-Leitlinie eine Immuntherapie mit Dostarlimab oder Pembrolizumab als Monotherapie (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie bereits in der primären Therapiesituation ist zu erwarten, dass sich die Population der Patientinnen, die eine Immun-Monotherapie in der sekundären Therapiesituation erhalten, deutlich verkleinern wird. Dies ist darin begründet, dass für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der sekundären Therapiesituation bisher von immuntherapie-naiven Patientinnen ausgegangen wurde. Durch den beschriebenen sich anbahnenden Therapiewandel hin zu einer primären Kombinationstherapie (Immuntherapie plus Chemotherapie) ist jedoch davon auszugehen, dass zukünftig so gut wie keine Patientin mit dMMR/MSI-H-Status in der primären Therapiesituation ausschließlich mit einer Chemotherapie ohne Immuntherapie behandelt wird und somit in der sekundären Therapiesituation im Falle eines Rezidivs als immuntherapie-naiv betrachtet werden kann. Inwieweit im Falle eines Rezidivs durch eine wiederholte Behandlung (Retreatment) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ein Effektivitätsvorteil zu erwarten ist, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht evidenzbasiert belegen.

### **Zusammenfassung**

Für die Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR/MSI-H stehen aktuell in der primären Therapiesituation systemische Chemotherapien mit dem Therapiestandard Carboplatin und Paclitaxel zur Verfügung. Aufgrund der deutlich besseren Verträglichkeit wird, trotz fehlender Zulassung für das Anwendungsgebiet, die Kombination Carboplatin und Paclitaxel von der deutschen S3-Leitlinie sowie von führenden klinischen Experten empfohlen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dies spiegelt sich auch in Daten zur Versorgungsrealität in Deutschland wider, die eine Verwendung von Carboplatin und Paclitaxel bei 69,9 % der betroffenen Patientinnen belegen (<sup>63</sup>ClinicalTrials.gov, 2023).

Der therapeutische Bedarf in diesem Patientenkollektiv ist hoch und neue, zielgerichtete Therapien mit verbesserten Effektivitätsoutcomes sind notwendig. In den letzten Jahren hat sich durch die Etablierung der molekularen Klassifikation von Endometriumkarzinomen (TCGA-Projekt, ProMisE) und der daraus folgenden Einbeziehung prädiktiver molekularer Biomarker in die Therapieentscheidung, ein fundamentaler Fortschritt hinsichtlich neuer zielgerichteter Therapieoptionen vollzogen (<sup>11</sup>Kandath, et al., 2013; <sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). Besonders der dMMR-Status bei Endometriumkarzinomen lässt eine individualisierte und evidenzbasierte Therapieentscheidungen mit höherer Wirksamkeit und besserem Nebenwirkungsprofil zu.

Mit Dostarlimab steht Patientinnen mit Endometriumkarzinom seit dem Jahr 2021 erstmals ein in Europa zugelassener Immuncheckpoint-Inhibitor zur Verfügung. Nun liefert die RUBY Studie Daten in der primär fortgeschrittenen bzw. rezidivierenden Therapiesituation und zeigt eindrucksvoll eine Risikoreduktion für Progression von 72 % und ein um 70 % reduzierte Sterberisiko in der dMMR/MSI-H-Population (<sup>70</sup>Mirza, et al., 2023).

Vor diesem Hintergrund bietet Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine evidenzbasierte, zugelassene und zielgerichtete Therapieoption für primär fortgeschrittene oder rezidivierende Endometriumkarzinome mit dMMR/MSI-H, welche die bisherige Krankheitsprognose dramatisch verbessert und zu einem signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil führt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Im vorliegenden Dossier wird Dostarlimab in der primären fortgeschrittenen oder rezidivierenden Therapiesituation des Endometriumkarzinoms bewertet. Entsprechend der Zulassung ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (<sup>22</sup>GSK, 2023).

Das Endometriumkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Gebärmutter Schleimhaut, die aufgrund der physiologischen Gegebenheiten lediglich bei Frauen auftritt. Nach der ICD-10-Klassifikation (ICD-10; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) wird das Endometriumkarzinom durch den ICD-10-Code C54.1 (Bösartige Neubildung: Endometrium) abgebildet.

Um zuverlässige Angaben zur Entwicklung von Krebserkrankungen in Deutschland zu erhalten, führt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) regelmäßig die Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Für die Beschreibung der Entwicklung des Endometriumkarzinoms in Deutschland kombiniert das ZfKD die ICD-10-Codes C54 (Bösartige Neubildungen des Corpus uteri) und ICD-10 C55 (Bösartige Neubildungen des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) (<sup>1</sup>ZfKD, 2023). Epidemiologische Kenn- und Schätzzahlen, welche das konkrete Anwendungsgebiet (AWG) von Dostarlimab darstellen, finden sich in der Datenbank des ZfKD nicht. Im Weiteren erfolgt deshalb eine Annäherung an die Zielpopulation von Dostarlimab anhand der verfügbaren Angaben der ZfKD-Datenbank, die sich auf die ICD-10-Codes C54–C55 beziehen. Hierdurch kann es zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen.

Zur Beschreibung des Endometriumkarzinoms werden die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Das mediane Erkrankungsalter ist der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ entnommen (<sup>2</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2021;<sup>71</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2019). Alle übrigen Angaben basieren auf den Angaben der Datenbank des ZfKD (<sup>1</sup>ZfKD, 2023). Die rohen Raten wurden basierend auf den angegebenen Fallzahlen in der ZfKD-Datenbank und dem jeweiligen Bevölkerungsstand erwachsener Frauen im relevanten Jahr berechnet (<sup>1</sup>ZfKD, 2023;<sup>72</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2023). Es sind jeweils die aktuell verfügbaren Daten abgebildet. Daten über das Jahr 2019 hinaus stehen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht zur Verfügung.

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55) für Deutschland

Maßzahl	2015	2016	2017	2018	2019
	Frauen				
Neuerkrankungen (1-Jahres-Inzidenz)	10.808	10.632	10.751	10.977	11.266
Bevölkerungsstand erwachsener Frauen	35.201.081	35.297.786	35.378.932	35.448.037	35.481.630
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	30,7	30,1	30,4	31,0	31,8
Medianes Erkrankungsalter	69	68	68	68	n. a.
Sterbefälle	2.602	2.600	2.707	2.631	2.659
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	7,4	7,4	7,7	7,4	7,5
5-Jahres-Prävalenz	43.720	43.284	42.981	43.120	43.375
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate <sup>a</sup>	124,2	122,6	121,5	121,6	122,2
a: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland (Berechnung basierend auf dem jeweiligen Bevölkerungsstand)					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quellen: ( <sup>1</sup> ZfKD, 2023; <sup>2</sup> Robert Koch-Institut (RKI), 2021; <sup>71</sup> Robert Koch-Institut (RKI), 2019; <sup>73</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2023)					

Tabelle 3-5: Überlebensraten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55)

Überlebensrate	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren
Absolute Überlebensrate in Prozent (2017–2018) <sup>a</sup>	69	57
Relative Überlebensrate in Prozent (2017–2018) <sup>b</sup>	78	74
a: Anteil der Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben		
b: Krebsbedingte Sterblichkeit, Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts (= erwartetes Überleben)		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: ( <sup>1</sup> ZfKD, 2023)		

Mit steigendem Alter nimmt die Erkrankungshäufigkeit bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu. Über die Jahre hinweg liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren (<sup>2</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2021).

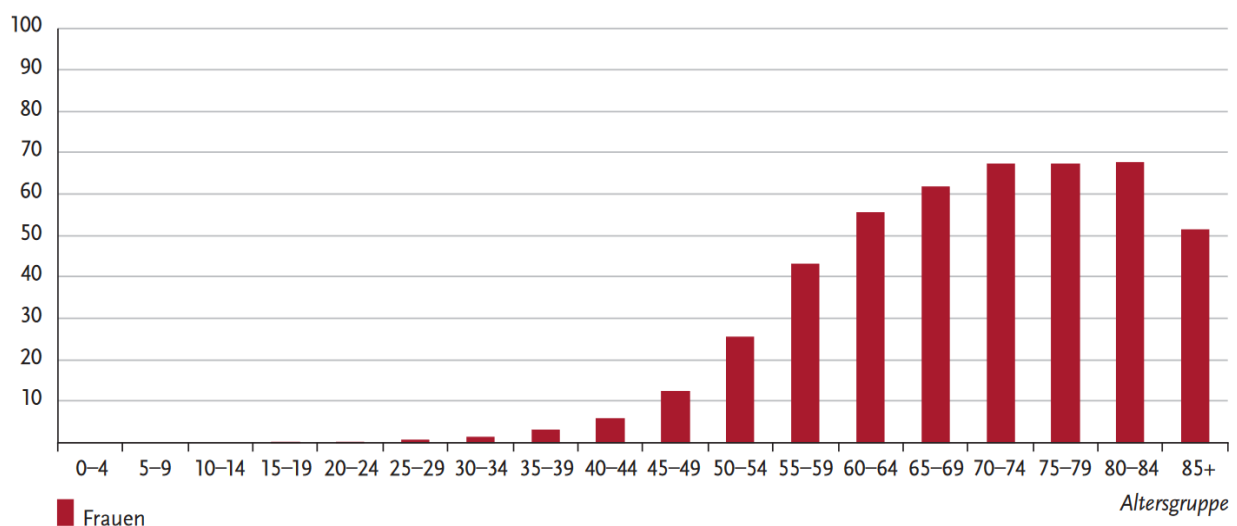


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54–C55, Deutschland 2017–2018 je 100.000 Frauen

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt; Quelle: (<sup>2</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2021)

### Inzidenz

Nach Angaben der ZfKD-Datenbank erkrankten im Jahr 2019 11.266 Patientinnen an einem Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–55). Alle Patientinnen waren 15 Jahre oder älter, 11.265 Patientinnen 20 Jahre oder älter. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass sich näherungsweise 100 % aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom im erwachsenen Alter befinden (<sup>1</sup>ZfKD, 2023). Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von 35.481.630 erwachsenen Frauen im Jahr 2019 in Deutschland entspricht dies einer Rate von etwa 31,8

Neuerkrankungen pro 100.000 erwachsenen Frauen pro Jahr in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) (<sup>73</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2023).

### **Prävalenz**

Basierend auf den Daten des ZfKD beträgt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 43.375 Patientinnen. Eine Eingrenzung auf Patientinnen im erwachsenen Alter lässt sich mittels der Datenbankabfrage des ZfKD des RKI nicht vornehmen. Aufgrund der Angaben zur Inzidenz ist jedoch davon auszugehen, dass sich nahezu 100 % der Patientinnen im erwachsenen Alter befinden (<sup>1</sup>ZfKD, 2023; <sup>2</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Bei einem Bevölkerungsstand von 35.481.630 erwachsenen Frauen im Jahr 2019 in Deutschland entspricht dies einer rohen 5-Jahres-Prävalenzrate von etwa 122,2 Fällen pro 100.000 erwachsenen Frauen in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) (<sup>73</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2023).

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

Betrachtet man die epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (siehe Tabelle 3-4) für den Zeitraum von 2015 bis 2019, so ist zu erkennen, dass die Angaben keinen nennenswerten Schwankungen unterliegen. Daher wird für die Vorausberechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre zunächst der Mittelwert für die angegebenen rohen Erkrankungsraten über den Zeitraum von 2015–2019 gebildet. Für die Vorausberechnung der Prävalenz wird analog vorgegangen und der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate über den Zeitraum von 2015–2019 berechnet.

Die Mittelwerte für die rohe Erkrankungsrate und die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate werden mithilfe des vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsstands erwachsener Frauen auf die Jahre 2023 bis 2028 extrapoliert (siehe Tabelle 3-6). Für die Inzidenz ergibt sich für die Jahre 2015–2019 eine durchschnittliche rohe Inzidenzrate von 30,8 je 100.000 erwachsenen Frauen, für die 5-Jahres-Prävalenz eine rohe Rate von 122,4 je 100.000 erwachsenen Frauen. Die dargestellten rohen Raten und Fallzahlen sind kaufmännisch gerundet. Die einzelnen Rechenschritte werden jedoch mit nicht gerundeten Zahlen vorgenommen, sodass es zu Rundungsdifferenzen kommen kann. Die Rechenschritte sind in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (<sup>74</sup>GSK, 2023).

Wie eingangs erwähnt unterlagen die Maßzahlen zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bezüglich des Endometriumkarzinoms in den letzten Jahren keinen bedeutsamen Schwankungen. Entsprechend sind auch für die kommenden Jahre keine gravierenden Änderungen für die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz zu erwarten.

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54–55) in Deutschland für 2023–2028 (<sup>74</sup>GSK, 2023)

Jahr	Prognostizierter Bevölkerungsstand erwachsener Frauen <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b</sup>	Inzidenz – Fallzahl	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate <sup>b</sup>	5-Jahres-Prävalenz – Fallzahl
2023	35.933.400	30,8	11.063	122,4	43.997
2024	35.964.200	30,8	11.072	122,4	44.035
2025	36.000.700	30,8	11.083	122,4	44.079
2026	36.035.800	30,8	11.094	122,4	44.122
2027	36.054.700	30,8	11.100	122,4	44.146
2028	36.072.700	30,8	11.105	122,4	44.168

a: Variante G2-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt bis 2070 für Jungen 84,6/ Mädchen 88,2 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 290.000 Personen/Jahr  
b: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: (<sup>1</sup>ZfKD, 2023;<sup>2</sup>Robert Koch-Institut (RKI), 2021;<sup>72</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2023)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dostarlimab (JEMPERLI)	2.148–3.856	1.917–3.440

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

Die Zielpopulation von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Eine Abschätzung der Zielpopulation wird basierend auf epidemiologischen Daten der ZfKD-Datenbank und Daten aus der Sekundärliteratur vorgenommen. Unsicherheiten, welche aus unterschiedlichen Aussagen verschiedener Quellen resultieren, werden mittels Zahlenspannen quantitativ dargestellt. Da die dargestellten prozentualen Angaben und Patientenzahlen kaufmännisch gerundet sind, die einzelnen Rechenschritte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt werden, sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (<sup>74</sup>GSK, 2023).

Das schrittweise Vorgehen zur Abschätzung der Zielpopulation ist in Abbildung 3-3 dargestellt.

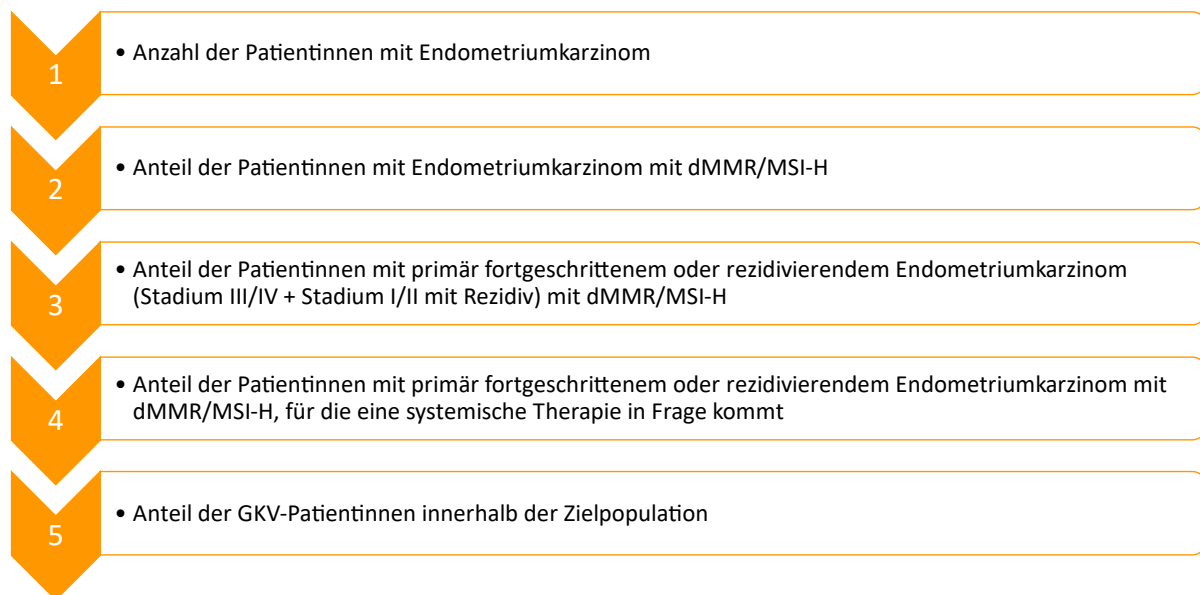


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## 1) Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Die Zielpopulation setzt sich aus Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom sowie aus Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die ein Rezidiv erlitten haben, zusammen.

Als Basis für die Berechnung der Zielpopulation wird die 5-Jahres-Prävalenz herangezogen. Hierdurch werden zum einen Patientinnen berücksichtigt, die direkt nach Erstdiagnose in FIGO-Stadium III oder IV eine systemische Therapie erhalten, zum anderen findet auch ein großer Anteil der Patientinnen Berücksichtigung, die ein Rezidiv erleiden, da dieses bei der Mehrheit der Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre auftritt (<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022;<sup>60</sup>Legge, et al., 2020;<sup>75</sup>Åkesson, et al., 2023;<sup>76</sup>Bricou, et al., 2018). Nach Extrapolation des Mittelwerts der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2015–2019 auf die zu erwartende Bevölkerungszahl beträgt diese für das Jahr 2023 43.997 Fälle (siehe Tabelle 3-6).

Da die Berechnungen auf Daten zu Karzinomen des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54–55) beruhen, das Endometriumkarzinom jedoch lediglich von ICD-10 C54.1 vollumfänglich abgebildet wird, ist von einer Überschätzung der Fallzahlen auszugehen.

## 2) Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H

Im nächsten Schritt soll der Anteil der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom im Jahr 2023 ermittelt werden.

Es konnten zwei deutsche sowie weitere an europäischen Patientinnen durchgeführte Studien identifiziert werden, die relevante Angaben zum Anteil des dMMR-MSI-H-Endometriumkarzinoms zeigen. Da sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen den deutschen und europäischen Studien zeigt, werden in die Berechnung alle identifizierten Studien einbezogen. Entsprechend der Studienergebnisse ergibt sich bei 20,6–33,5 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein dMMR- bzw. MSI-H-Status (<sup>12</sup>Kommos, et al., 2018;<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>55</sup>Berg, et al., 2023;<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022;<sup>77</sup>Pauly, et al., 2021;<sup>78</sup>Timmerman, et al., 2020). Bosse et al. konnten in ihrer Studie sogar bei 36,2 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom einen dMMR/MSI-H-Status nachweisen (<sup>79</sup>Bosse, et al., 2018). In dieser Studie wurden jedoch, abweichend zu den anderen herangezogenen Studien, ausschließlich high-grade Endometriumkarzinome untersucht. Auch wenn nach aktuellem Kenntnisstand nicht davon auszugehen ist, dass high-grade Endometriumkarzinome in erhöhtem Maße einen dMMR/MSI-H-Status aufweisen, wird aufgrund der gegebenen Einschränkung des Studiendesigns dieser Wert nicht in die Berechnung mit einbezogen (<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022).

Ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 43.997 Patientinnen für das Jahr 2023 ergeben sich für das Endometriumkarzinom somit **9.063–14.739 Patientinnen mit dMMR/MSI-H**.



### 3) Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H

Im nächsten Schritt soll berechnet werden, wie viele Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom sich in einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Setting befinden.

Für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom im primär fortgeschrittenen Stadium konnten keine expliziten Angaben für die deutsche Population in der Literatur identifiziert werden. Laut einer Studie mit Patientinnen aus Schweden und der Schweiz befinden sich etwa 15,6 % aller Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV, welche per definitionem das fortgeschrittene Endometriumkarzinom abbilden (<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022). Ausgehend von 9.063–14.739 Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom ergeben sich 1.414–2.299 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H.

Um den Anteil an Patientinnen mit einem rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom zu berechnen, wird zunächst davon ausgegangen, dass Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in FIGO-Stadium III oder IV befanden und danach ein Rezidiv erlitten, bereits mit einer Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden. Durch die Europäische Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und die Veröffentlichung konsistenter Daten dreier unabhängiger Phase 3 Studien zur hohen Effektivität der Immun-Chemotherapie stellt dies den neuen Therapiestandard für Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom im primären Therapiesetting dar (<sup>70</sup>Mirza, et al., 2023;<sup>80</sup>Colombo, et al., 2023;<sup>81</sup>Eskander, et al., 2023). Evidenz für die Wirksamkeit und den regelhaften Einsatz einer erneuten Immun-Chemotherapie oder Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie im Falle eines Rezidivs gibt es bislang nicht. Deshalb werden zur Berechnung des Anteils an Patientinnen mit rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nur diejenigen Patientinnen betrachtet, die sich bei Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms in FIGO-Stadium I oder II befinden und anschließend ein Rezidiv erleiden. Im Falle der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H befinden sich etwa 84,5 % bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium, von denen wiederum etwa 12,5 % ein Rezidiv erleiden (<sup>19</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>59</sup>Siegenthaler, et al., 2022). Ausgehend von 9.063–14.739 Patientinnen mit dMMR/MSI-H im Jahr 2023 ergeben sich hieraus 957–1.557 Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H.

Insgesamt ergeben sich für das Jahr 2023 somit **2.371–3.856 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H.**

#### **4) Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt**

In der Literatur finden sich keine Daten, wie viele Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H eine systemische Therapie erhalten. Laut einer Studie der Society of Gynecologic Oncology (SGO) beläuft sich der Anteil der Patientinnen, die im fortgeschrittenen Stadium eine Chemotherapie erhalten, auf ca. 90,6 %. Bei dieser Studie blieb der molekularbiologische Status der Patientinnen jedoch unberücksichtigt (<sup>82</sup>Parker, et al., 2020). Derzeit werden jegliche Behandlungsoptionen, die in der primären Therapiesituation des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms zum aktuellen Zeitpunkt zur Verfügung stehen (z. B. Chemotherapie), noch unabhängig des MMR/MSI-Status der Patientin eingesetzt.

Laut der deutschen S3-Leitlinie kann eine systemische Therapie sowohl bei fortgeschrittenen als auch rezidivierenden Endometriumkarzinomen durchgeführt werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Als Obergrenze für den Anteil der Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wird ein Wert von 100 % angenommen.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 2.371–3.856 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H ergeben sich somit **2.148–3.856 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.**

Da die Studie von Parker et al. konkret auf eine Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom abstellt, nicht jedoch generell auf eine systemische Therapie, stellen die 90,6 % vermutlich eine Unterschätzung dar (<sup>82</sup>Parker, et al., 2020). Andererseits ist in bestimmten Fällen bei Patientinnen mit lokoregionärem Endometriumkarzinom-Rezidiv eine rein lokale Therapie möglich, sodass es sich bei der Obergrenze von 100 % mutmaßlich um eine Überschätzung handelt (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

#### **5) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation**

Das Bundesministerium für Gesundheit weist in seiner aktuellen Veröffentlichung eine Zahl von 73.675.956 Versicherten aus, wovon 38.185.043 Frauen sind (<sup>83</sup>BMG, 2023). Bei einer Gesamtbevölkerung von 42.799.793 Frauen ergibt sich hieraus ein Anteil von 89,2 % GKV-versicherten Frauen in Deutschland (<sup>73</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2023). Für das Jahr 2023 ergibt sich somit eine geschätzte Spanne von **1.917–3.440 GKV-Patientinnen im Anwendungsgebiet.**

Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation (<sup>74</sup>GSK, 2023)

Schritt	Patientenpopulation	Anteil (%)	Patientenanzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)	Quelle(n)
1)	5-Jahres-Prävalenz EC (ICD-10 C54–C55) <sup>a</sup>	-	43.997	( <sup>1</sup> ZfKD, 2023; <sup>72</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2023; <sup>73</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2023)
2)	– davon dMMR/MSI-H	20,6 %–33,5 %	9.063–14.739	( <sup>12</sup> Kommoss, et al., 2018; <sup>19</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>59</sup> Siegenthaler, et al., 2022; <sup>77</sup> Pauly, et al., 2021; <sup>78</sup> Timmerman, et al., 2020)
3a)	– davon primär fortgeschrittenes EC (FIGO-Stadium III/IV)	15,6 %	1.414–2.299	( <sup>19</sup> Imboden, et al., 2021)
3b)	–FIGO-Stadium I/II bei Erstdiagnose	84,5 %	7.659–12.454	( <sup>59</sup> Siegenthaler, et al., 2022)
	– davon rezidivierendes EC	12,5 %	957–1.557	
3a) + 3b)			2.371–3.856	
4)	– davon für eine systemische Therapie geeignet	90,6 %–100,0 %	2.148–3.856	( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2022; <sup>82</sup> Parker, et al., 2020)
5)	– davon in der GKV	89,2 %	1.917–3.440	( <sup>73</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2023; <sup>83</sup> BMG)
a: Geschätzt für das Jahr 2023				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dostarlimab (JEMPERLI)	Erwachsene Patientinnen mit 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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, konnte im Rahmen der Nutzenbewertung in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei ohne Einschränkung für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation. Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden patientenrelevanten Endpunkte sind in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dargestellt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Darstellung des therapeutischen Bedarfs wurde die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, weitere internationale Leitlinien sowie ausgewählte Sekundärliteratur herangezogen. Hierzu wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5**

Die Informationen zur Inzidenz und Prävalenz und weitere epidemiologische Maßzahlen sind der ZfKD-Datenbank und Publikationen des RKI entnommen. Altersabhängige, geschlechtsspezifische rohe Raten und die geschätzten Vorausberechnungen zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2023–2028 wurden mithilfe dieser Daten und der vom statistischen Bundesamt ausgegebenen Bevölkerungszahl von Frauen ermittelt.

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden die epidemiologischen Daten des ZfKD, Angaben zum jeweiligen Bevölkerungsstand sowie Daten aus der Sekundärliteratur recherchiert. Letztere wurde mithilfe einer orientierenden Literaturrecherche ermittelt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten Datenbankabfrage: Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55: RKI; 2023 [02.11.2023]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).

2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021 [02.11.2023]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).

3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15(1): 10-7.
4. Rodriguez-Palacios DA; Colorado-Yohar SM; Velten M; Vaamonde-Martin RJ; Ballesta M; Chirlaque MD. Incidence and Trend of Type I and II Endometrial Cancer in Women from Two Population-Based European Cancer Registries (1998-2012). *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(7).
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2022 [02.11.2023]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_2/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
6. Passarello K; Kurian S; Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019; 35(2): 157-65.
7. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2023; 33(3): 333-42.
8. Hiller GGR; Höhn AK; Mayr D; Brambs CE; Horn L-C. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick. *Die Onkologie.* 2023; 29(5): 406-16.
9. McAlpine J; Leon-Castillo A; Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018; 244(5): 538-49.
10. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(1): 12-39.
11. Kandoth C; Schultz N; Cherniack AD; Akbani R; Liu Y; Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497(7447): 67-73.
12. Kommoss S; McConechy MK; Kommoss F; Leung S; Bunz A; Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018; 29(5): 1180-8.

13. Battaglin F; Naseem M; Lenz HJ; Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018; 16(11): 735-45.
14. Luchini C; Bibeau F; Ligtenberg MJL; Singh N; Nottegar A; Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1232-43.
15. Masood M; Singh N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020). Diagnostic Histopathology. 2021; 27(12): 493-9.
16. Diebold J. Was ist neu in der WHO-Klassifikation 2020? : Schweizer Zeitschrift für Onkologie; 2021 [02.11.2023]. Available from: <https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2021/02/Was-ist-neu-in-der-WHO-Klassifikation-2020.pdf>.
17. Talhouk A; McConechy MK; Leung S; Yang W; Lum A; Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer. 2017; 123(5): 802-13.
18. Stelloo E; Nout RA; Naves LC; Ter Haar NT; Creutzberg CL; Smit VT, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2014; 133(2): 197-204.
19. Imboden S; Nastic D; Ghaderi M; Rydberg F; Siegenthaler F; Mueller MD, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2021; 162(2): 394-400.
20. Evrard C; Alexandre J. Predictive and Prognostic Value of Microsatellite Instability in Gynecologic Cancer (Endometrial and Ovarian). Cancers (Basel). 2021; 13(10).
21. Green AK; Feinberg J; Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020; 40: 1-7.
22. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.

23. Dietmaier W; Büttner R; Rüschoff J. Mikrosatelliteninstabilität. *Der Pathologe*. 2019; 40(3): 313-27.
24. Carethers JM. Microsatellite Instability Pathway and EMAST in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2017; 13(1): 73-80.
25. Ruschoff J; Baretton G; Blaker H; Dietmaier W; Diemel M; Hartmann A, et al. [MSI testing : What is new? What should be considered? German version]. *Pathologe*. 2021; 42(4): 414-23.
26. Stelloo E; Jansen AML; Osse EM; Nout RA; Creutzberg CL; Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(1): 96-102.
27. Clarke MA; Long BJ; Del Mar Morillo A; Arbyn M; Bakkum-Gamez JN; Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(9): 1210-22.
28. Pennant ME; Mehta R; Moody P; Hackett G; Prentice A; Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *Bjog*. 2017; 124(3): 404-11.
29. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Committee. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(5): e124-e9.
30. Timmermans A; Opmeer BC; Khan KS; Bachmann LM; Epstein E; Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(1): 160-7.
31. Denschlag D; Ulrich U; Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 108(34-35): 571-7.
32. Bauerschmitz GJ; Hellriegel M; Emons G. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. *Der Gynäkologe*. 2017; 50(12): 914-9.
33. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH2020.



34. Steiner E; Eienkel J; Schmidt DD; Horn LC. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. Die Onkologie. 2012; 18.
35. Tejerizo-García A; Jiménez-López JS; Muñoz-González JL; Bartolomé-Sotillos S; Marqueta-Marqués L; López-González G, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. Onco Targets Ther. 2013; 9: 1305-13.
36. Soslow RA; Tornos C; Park KJ; Malpica A; Matias-Guiu X; Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019; 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): S64-s74.
37. Scholten AN; Smit VT; Beerman H; van Putten WL; Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. Cancer. 2004; 100(4): 764-72.
38. Berek JS; Matias-Guiu X; Creutzberg C; Fotopoulou C; Gaffney D; Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 162(2): 383-94.
39. Schwameis R; Fanfani F; Ebner C; Zimmermann N; Peters I; Nero C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients - An international pooled analysis of three ESGO accredited centres. Eur J Cancer. 2023; 193: 113317.
40. Vergote I; Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! Eur J Cancer. 2023; 193: 113318.
41. Morice P; Leary A; Creutzberg C; Abu-Rustum N; Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016; 387(10023): 1094-108.
42. Chinczewski L; Krause C; Zocholl D; Boer J; Zwimpfer T; Liebrich C, et al. Patients with endometrial cancer: Expectations and preferences towards therapy and quality of life—First results of an international survey (NOGGO, ENGOT, GCIG - IMPROVE/EXPRESSION XI). Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(16\_suppl): e24120-e.
43. Creutzberg CL; van Putten WL; Koper PC; Lybeert ML; Jobsen JJ; Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol. 2003; 89(2): 201-9.

44. Rütten H; Verhoef C; van Weelden WJ; Smits A; Dhanis J; Ottevanger N, et al. Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24).
45. Del Carmen MG; Boruta DM, 2nd; Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54(2): 266-77.
46. Creasman WT; Odicino F; Maisonneuve P; Quinn MA; Beller U; Benedet JL, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 Suppl 1: S105-s43.
47. Ramirez P; Salvo G. Endometrial Cancer 2022 [02.11.2023]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/gynecologic-tumors/endometrial-cancer>.
48. Colombo N; Creutzberg C; Amant F; Bosse T; González-Martín A; Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(1): 2-30.
49. Huijgens AN; Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013; 5(3): 179-86.
50. Makker V; Green AK; Wenham RM; Mutch D; Davidson B; Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017; 4: 19.
51. Fung-Kee-Fung M; Dodge J; Elit L; Lukka H; Chambers A; Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3): 520-9.
52. Stelloo E; Nout RA; Osse EM; Jürgenliemk-Schulz IJ; Jobsen JJ; Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16): 4215-24.
53. Stelloo E; Bosse T; Nout RA; MacKay HJ; Church DN; Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol*. 2015; 28(6): 836-44.

54. León-Castillo A; de Boer SM; Powell ME; Mileskin LR; Mackay HJ; Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(29): 3388-97.
55. Berg HF; Engerud H; Myrvold M; Lien HE; Hjelmeland ME; Halle MK, et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. *Br J Cancer.* 2023; 128(4): 647-55.
56. Bonneville R; Krook MA; Kautto EA; Miya J; Wing MR; Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 2017.
57. Leon-Castillo A; Horeweg N; Peters EEM; Rutten T; Ter Haar N; Smit V, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol.* 2022; 164(3): 577-86.
58. McMeekin DS; Filiaci VL; Thigpen JT; Gallion HH; Fleming GF; Rodgers WH. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(1): 16-22.
59. Siegenthaler F; Lindemann K; Epstein E; Rau TT; Nastic D; Ghaderi M, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022; 165(2): 230-8.
60. Legge F; Restaino S; Leone L; Carone V; Ronsini C; Di Fiore GLM, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(2): 193-200.
61. Miller DS; Filiaci VL; Mannel RS; Cohn DE; Matsumoto T; Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020; 38(33): 3841-50.
62. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-226, Dostarlimab zur Behandlung des primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom, 2023, 13.10.2023. 2023.

63. ClinicalTrials.gov. SMARAGD - Clinical Research Platform on Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal and Endometrial Cancer Treatment and Outcomes (data on file) 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129969>.

64. Matei D; Filiaci V; Randall ME; Mutch D; Steinhoff MM; DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2317-26.

65. Matei D; Enserro D; Kudrimoti M; Steinhoff M; DiSilvestro P; Walker J, et al. Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma (LBA 5). *Gynecologic Oncology*. 2023; 176: S30-S1.

66. Halla K. Emerging Treatment Options for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2022; 13(1): 45-59.

67. Yang S; Thiel KW; De Geest K; Leslie KK. Endometrial cancer: reviving progesterone therapy in the molecular age. *Discov Med*. 2011; 12(64): 205-12.

68. Fleming GF; Brunetto VL; Cella D; Look KY; Reid GC; Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2159-66.

69. Miller D; Filiaci V; Fleming G; Mannel R; Cohn D; Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(3): 771.

70. Mirza MR; Chase DM; Slomovitz BM; dePont Christensen R; Novák Z; Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023.

71. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016 2019 [02.11.2023]. Available from: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015\\_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012/krebs_in_deutschland_2015_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

72. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Stand: 05/2023 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://www->

[genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1686829747701&code=12421#abreadcrumb](https://genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1686829747701&code=12421#abreadcrumb).

73. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1686829463310#abreadcrumb>.

74. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation JEMPERLI. 2023.

75. Åkesson Å; Adok C; Dahm-Kähler P. Recurrence and survival in endometrioid endometrial cancer - a population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2023; 168: 127-34.

76. Bricou A; Bendifallah S; Daix-Moreux M; Ouldamer L; Lavoue V; Benbara A, et al. A Proposal for a Classification for Recurrent Endometrial Cancer: Analysis of a French Multicenter Database From the FRANCOGYN Study Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(7): 1278-84.

77. Pauly N; Baert T; Schmutzler R; du Bois A; Schneider S; Rhiem K, et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304(4): 975-84.

78. Timmerman S; Van Rompuy AS; Van Gorp T; Vanden Bempt I; Brems H; Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol.* 2020; 157(1): 245-51.

79. Bosse T; Nout RA; McAlpine JN; McConechy MK; Britton H; Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(5): 561-8.

80. Colombo N; Harano K; Hudson E; Galli F; Antill Y; Choi CH, et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Annals of Oncology.* 2023; 34: S1281-S2.

81. Eskander RN; Sill MW; Beffa L; Moore RG; Hope JM; Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(23): 2159-70.

82. Parker JE; Miller DS; Lee J; Carlson M; Lococo S; Lea JS. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep.* 2020; 34: 100620.

83. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2022 (Stand: 21. März 2023) 2023 [02.11.2023]. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10 Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Dostarlimab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 500 mg 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen  anschließend 1.000 mg 1-mal alle 6 Wochen als intravenöse Infusion als Monotherapie	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 11,7 (6 Zyklen à 3 Wochen + 5,7 Zyklen à 6 Wochen)  Folgejahre: 8,7	<u>Dostarlimab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> AUC 5 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 6 (6 Zyklen à 3 Wochen)	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 6 (6 Zyklen à 3 Wochen)	<u>Paclitaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Carboplatin und Paclitaxel</b>	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Carboplatin:</u> AUC 5–6 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 6 (6 Zyklen à 3 Wochen)	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 6 (6 Zyklen à 3 Wochen)	<u>Paclitaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation ist Dostarlimab (JEMPERLI) 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.

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt in Zyklen und gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten Phase beträgt die empfohlene Dosis von Dostarlimab 500 mg, die für 6 Zyklen parallel zu Carboplatin und Paclitaxel einmal alle 3 Wochen (Q3W) als intravenöse Infusion in 0,9 % Natriumchlorid (NaCl)-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 30 Minuten verabreicht wird. In der sich anschließenden zweiten Phase erfolgt eine alleinige Behandlung mit Dostarlimab mit einer Dosis von 1.000 mg, die einmal alle 6 Wochen (Q6W) ebenfalls als intravenöse Infusion für alle nachfolgenden Zyklen verabreicht wird. Die Verabreichung sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs durchgeführt und überwacht werden. Die Behandlung mit Dostarlimab erfolgt gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität (<sup>1</sup>GSK, 2023).

Da die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet besitzen, liefern die entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu empfohlenen Dosierungen in dieser Indikation (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>3</sup>Bendalis, 2023;<sup>4</sup>Axionovo, 2020). Deshalb basieren die zur Berechnung von Kosten und Verbrauch verwendeten Dosierungen auf den entsprechenden Angaben der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom zu einem vergleichbaren Therapieschema von Carboplatin plus Paclitaxel in Kombination mit einer Immuntherapie (Trastuzumab) (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Demnach soll Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 5 einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht werden. Dies deckt sich mit dem Dosierungsschema der zulassungsrelevanten Studie RUBY, in der Carboplatin in der Kombination mit Paclitaxel und Dostarlimab ebenfalls in einer Dosierung von AUC 5 verwendet wurde. Die Verabreichung von Paclitaxel erfolgt in der Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) ebenfalls einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Carboplatin und Paclitaxel werden in Kombination mit Dostarlimab für insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### Carboplatin und Paclitaxel

Die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ist wie schon beschrieben für die Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom nicht zugelassen (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>3</sup>Bendalis,

2023;<sup>4</sup>Axionovo, 2020). Dementsprechend sind in den Fachinformationen keine spezifischen Angaben zu den Dosierungen für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet zu finden. Dennoch wird diese Therapie in Leitlinien zum Endometriumkarzinom empfohlen und stellt darüber hinaus den aktuellen Versorgungsstandard von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). So empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie für die Verabreichung von Carboplatin im Rahmen einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie eine Dosierung von AUC 6. In den europäischen Leitlinien wird hingegen eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5 bis 6 benannt (<sup>6</sup>Concin, et al., 2021). Daten einer aktuellen Studie zur Evaluierung der Versorgungsrealität bzw. des Versorgungsstandards von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom zeigen, dass von insgesamt 72 Patientinnen, die mit Carboplatin plus Paclitaxel behandelt wurden, 63 % (n= 45) Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 erhielten (<sup>7</sup>ClinicalTrials.gov, 2023). Dies wird gestützt durch weitere Literaturquellen, die ebenfalls eine AUC 5 als die besser verträgliche und folglich bevorzugte Dosierung angeben (<sup>8</sup>Ralser, et al., 2023). Um diese heterogene Datenlage adäquat abzubilden, wird im vorliegenden Dossier für Carboplatin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Dosierungsspanne von AUC 5–6 zur Berechnung der Kosten veranschlagt. Die Verabreichung von Carboplatin erfolgt einmal alle 3 Wochen als intravenöse Kurzinfusion über 15–60 Minuten. Carboplatin sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Therapien erfahrenen Arztes verabreicht werden (<sup>3</sup>Bendalis, 2023).

Die Verabreichung von Paclitaxel erfolgt in der Dosierung 175 mg/m<sup>2</sup> KOF ebenfalls einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden. Paclitaxel sollte gemäß Fachinformation nur in spezialisierten Einrichtungen für die Anwendung zytotoxischer Arzneimittel unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen angewendet werden (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>4</sup>Axionovo, 2020).

Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel sollte bei einem Nicht-Ansprechen des Tumors, bei Progress der Erkrankung oder bei nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen abgebrochen werden. Darüber hinaus wird keine präzise, maximale Therapiedauer in den Fachinformationen von Carboplatin und Paclitaxel angegeben (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>3</sup>Bendalis, 2023;<sup>4</sup>Axionovo, 2020). Aktuelle Literaturquellen geben für die Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel beim primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom eine Therapiedauer von 6 Zyklen an (<sup>8</sup>Ralser, et al., 2023). Dies ist in Übereinstimmung mit dem Studiendesign der zulassungsrelevanten Studie RUBY, in der im Vergleichsarm Carboplatin und Paclitaxel ebenfalls für 6 Zyklen verabreicht wurden (<sup>9</sup>Mirza, et al., 2023). Um das in der Versorgungsrealität vorherrschende Therapieregime von 6 Zyklen adäquat widerzuspiegeln und um die Konformität zur zulassungsrelevanten Studie zu wahren, wird im vorliegenden Dossier zur weiteren Kostenberechnung dementsprechend eine Therapiedauer von 6 Zyklen angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Dostarlimab</b> in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Dostarlimab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 500 mg 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen  anschließend 1.000 mg 1-mal alle 6 Wochen als intravenöse Infusion als Monotherapie	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 11,7 Tage  Folgejahre: 8,7 Tage
		<u>Carboplatin:</u> AUC 5 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1. Jahr: 6 Tage  Folgejahre: 0 Tage
		<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 1. Jahr: 6 Tage  Folgejahre: 0 Tage
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Carboplatin und Paclitaxel</b>	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder	<u>Carboplatin:</u> AUC 5–6 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 6 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für 6 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 6 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 11,7 Tage	<u>Dostarlimab:</u> <b>500 mg</b> (≙ 1 Durchstechflasche à 500 mg)  anschließend	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 500 mg  5,7 Zyklen × 1 Behandlungstag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Folgejahre: 8,7 Tage	<b>1.000 mg</b> ( $\cong$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg)	pro Zyklus $\times$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg  <b>Jahresverbrauch: 8.700 mg</b> ( $\cong$ 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg)  Folgejahre: 8,7 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg  <b>Jahresverbrauch: 8.700 mg</b> ( $\cong$ 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg)
		<u>Carboplatin:</u> 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> AUC 5 ( <b>604,5 mg</b> ) ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 600 mg und 50 mg)	<u>Carboplatin:</u> 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg  <b>Jahresverbrauch: 3.900 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg)
		<u>Paclitaxel:</u> 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF = <b>309,75 mg</b> ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 300 mg und 30 mg)	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg  <b>Jahresverbrauch: 1.980 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Carboplatin und Paclitaxel</b>	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Carboplatin:</u> 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> AUC 5–6 ( <b>604,5-725,4 mg</b> ) ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 600 mg und 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 600 mg und 150 mg)	<u>Carboplatin:</u> Untergrenze: 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg  <b>Jahresverbrauch: 3.900 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg)  Obergrenze: 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg  <b>Jahresverbrauch: 4.500 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 150 mg)
		<u>Paclitaxel:</u> 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF = <b>309,75 mg</b> ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 300 mg und 30 mg)	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg  <b>Jahresverbrauch: 1.980 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den jeweiligen Fachinformationen der berücksichtigten (<sup>1</sup>GSK, 2023;<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>3</sup>Bendalis, 2023;<sup>4</sup>Axionovo, 2020) Wirkstoffe sowie der relevanten S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022) und der aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie (<sup>6</sup>Concin, et al., 2021).

Die Dosierung von systemischen Chemotherapien richtet sich zumeist nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (<sup>10</sup>Du Bois, et al., 1989):

$$KOF (m^2) = 0,007184 (m^2/kg/cm) \times Körpergröße (cm)^{0,725} \times Körpergewicht (kg)^{0,425}$$

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 69,2 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 165,8 cm bei Frauen in Deutschland (<sup>11</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2021) ergibt sich bei Anwendung der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche für Frauen von 1,77 m<sup>2</sup>. Dieser Wert wird für die Ermittlung der folgenden Jahresverbräuche zugrunde gelegt.

### **Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel**

#### Dostarlimab

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt in Zyklen und gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten Phase beträgt die empfohlene Dosis von Dostarlimab 500 mg, die für 6 Zyklen parallel zur Chemotherapie einmal alle 3 Wochen (Q3W) verabreicht wird. Dies entspricht 6 Durchstechflaschen mit 500 mg. In der sich anschließenden zweiten Phase erfolgt eine alleinige Behandlung mit Dostarlimab mit einer Dosis von 1.000 mg, die einmal alle 6 Wochen (Q6W) (<sup>1</sup>GSK, 2023). Daraus ergibt sich bei Berücksichtigung von 5,7 Zyklen ein Verbrauch von 11,4 Durchstechflaschen mit 500 mg. Insgesamt liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dostarlimab somit im ersten Jahr bei 8.700 mg pro Patientin ( $\cong$  17,4 Durchstechflaschen mit 500 mg). In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei Berücksichtigung von 1000 mg für 8,7 Zyklen ebenfalls bei 8.700 mg pro Patientin ( $\cong$  17,4 Durchstechflaschen mit 500 mg).

#### Carboplatin und Paclitaxel

Da die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zugelassen ist, wurden die Dosierungsempfehlungen für beide Wirkstoffe der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom entnommen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Diese gibt im Rahmen einer Kombinationstherapie bestehend aus

Chemotherapie und Immuntherapie (Trastuzumab) eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5 vor (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dieser Wert wurde für die folgenden Berechnungen als Grundlage genommen.

Die exakte Dosierung von Carboplatin kann gemäß Fachinformation nach der Calvert-Formel berechnet werden (<sup>3</sup>Bendalis, 2023):

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

Um die erforderliche Gesamtdosis anhand der Calvert-Formel berechnen zu können, wird die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) benötigt. Sie gibt Aufschluss über die Nierenfunktion und adjustiert die Calvert-Formel hinsichtlich renaler Dysfunktion. Die GFR kann mithilfe der CKD-EPI-Formel berechnet werden (<sup>12</sup>Levey, et al., 2009). Unter Berücksichtigung der drei Parameter Geschlecht, Hautfarbe und Serumkreatininbereich erhält man für die Zielpopulation dieses Dossiers folgende adaptierte CKD-EPI-Formel (<sup>12</sup>Levey, et al., 2009):

$$\text{GFR} = 144 \times (S_{Kr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin beträgt für Frauen 0,5–1,0 mg/dl (<sup>13</sup>DocCheck, 2023). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert für Frauen von 0,75 mg/dl. Das durchschnittliche Alter von Frauen in Deutschland betrug im Jahr 2021 46 Jahre (<sup>14</sup>BiB, 2021). Setzt man diese Werte in die beschriebene CKD-EPI-Formel ein, (<sup>12</sup>Levey, et al., 2009) erhält man eine durchschnittliche GFR von 95,90 ml/min.

Die Gesamtdosis von Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Dostarlimab lässt sich also wie folgt berechnen:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = 5 \text{ [mg/ml x min]} \times (95,90 \text{ [ml/min]} + 25) = 604,5$$

Die Dosierung von Carboplatin im Rahmen der Kombinationstherapie mit Dostarlimab und Paclitaxel beläuft sich demnach auf 604,5 mg für 6 Zyklen ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 600 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg). Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs, ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3.900 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 600 mg und 6 Durchstechflaschen mit 50 mg).

Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis gemäß S3-Leitlinie 175 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m<sup>2</sup> einem Verbrauch von 309,75 mg pro Gabe ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 300 mg und 1 Durchstechflasche mit 30 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt, unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs, bei Anwendung in der Kombinationstherapie mit Dostarlimab und Carboplatin (6 Zyklen) bei 1.980 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 300 mg und 6 Durchstechflaschen mit 30 mg).



## Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Carboplatin und Paclitaxel

Da die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zugelassen ist, wurden die Dosierungen basierend auf den Angaben aus Leitlinien, Literaturangaben sowie der klinischen Versorgungsrealität gewählt. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für Carboplatin eine Dosierung von AUC 6 (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022) während die europäische Leitlinie eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5–6 angibt (<sup>6</sup>Concin, et al., 2021). In der gegenwärtigen Versorgungssituation wird vornehmlich AUC 5 als die besser verträgliche Dosierung gewählt (<sup>8</sup>Ralser, et al., 2023). Daten der SMARAGD-Studie bestätigen den mehrheitlichen Einsatz von Carboplatin AUC 5 in der tatsächlichen Versorgung (<sup>7</sup>ClinicalTrials.gov, 2023). Basierend auf dieser heterogenen Datenlage wurde für die Berechnung des Verbrauchs und der Kosten eine Dosierungsspanne von AUC 5–6 für Carboplatin berücksichtigt.

Wie oben bereits dargestellt erfolgt die Berechnung der Carboplatin Dosierung anhand der Calvert-Formel.

Die Gesamtdosis von Carboplatin im Rahmen einer alleinigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel lässt sich also wie folgt berechnen:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = 5 [\text{mg/ml} \times \text{min}] \times (95,90 [\text{ml/min}] + 25) = 604,5$$

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = 6 [\text{mg/ml} \times \text{min}] \times (95,90 [\text{ml/min}] + 25) = 725,4$$

Die Dosierung von Carboplatin im Rahmen einer alleinigen Chemotherapie beläuft sich demnach auf 604,5–725,4 mg für 6 Zyklen ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 600 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 600 mg und 1 Durchstechflasche mit 150 mg). Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs, ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3.900–4.500 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 600 mg und 6 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 6 Durchstechflaschen mit 600 mg und 6 Durchstechflaschen mit 150 mg).

Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis gemäß S3-Leitlinie 175 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m<sup>2</sup> einem Verbrauch von 309,75 mg pro Gabe ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 300 mg und 1 Durchstechflasche mit 30 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt bei Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs und Anwendung gemäß Leitlinienempfehlung (6 Zyklen) bei 1.980 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 300 mg und 6 Durchstechflaschen mit 30 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>b</sup> in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Dostarlimab</b>		
JEMPERLI 500 mg Infusionslösung PZN: 16902236	2.956,31 €	2.670,52 € [2,00; 283,79]
<b>Carboplatin<sup>c</sup></b>		
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück; PZN: 9492393	34,66 €	31,55 € [2,00; 1,11]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg 1 Stück; PZN: 9492424	300,84 €	285,10 € [2,00; 13,74]
<b>Paclitaxel<sup>c</sup></b>		
PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml 30 mg 1 Stück; PZN: 15390225	94,15 €	88,22 € [2,00; 3,93]

AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück; PZN: 4616063	845,77 €	804,17 € [2,00; 39,60]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Carboplatin<sup>c</sup></b>		
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück; PZN: 9492393	34,66 €	31,55 € [2,00; 1,11]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg 1 Stück; PZN: 9492401	83,06 €	77,66 € [2,00; 3,40]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg 1 Stück; PZN: 9492424	300,84 €	285,10 € [2,00; 13,74]
<b>Paclitaxel<sup>c</sup></b>		
PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml 30 mg 1 Stück; PZN: 15390225	94,15 €	88,22 € [2,00; 3,93]
AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück; PZN: 4616063	845,77 €	804,17 € [2,00; 39,60]
a: Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK) (Stand: 23.10.2023)		
b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Es wurde der gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Apothekenabschlag von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen berücksichtigt; Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V		
c: Für jede Packungsgröße ist der Artikel mit den geringsten Kosten dargestellt. Ist eine Packungsgröße bei mehreren Herstellern zum gleichen Preis erhältlich, so wird beispielhaft einer der Artikel genannt.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand der deutschen Lauer-Taxe zum 23.10.2023 wieder. Angegeben sind die aktuellen Apothekenabgabepreise (Taxe-VK) sowie die Kosten pro Packung abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe mit Stand 23.10.2023 entnommen. Für den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wurde der gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Wert von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen angesetzt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-12) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-13) werden nachfolgend die Kosten nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte je Packung dargestellt.

#### Dostarlimab (JEMPERLI)

Der Apothekenabgabepreis von JEMPERLI (Dostarlimab 50 mg/ml, 10 ml pro Durchstechflasche) beträgt 2.956,31 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 283,79 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2.670,52 € pro Packung.

#### Carboplatin (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml)

Der Apothekenabgabepreis von CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 50 mg pro Durchstechflasche) beträgt 34,66 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 1,11 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 31,55 €. Der Apothekenabgabepreis von CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 150 mg pro Durchstechflasche) beträgt 83,06 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 3,40 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 77,66 € pro Packung. Für CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 600 mg pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 300,84 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 13,74 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 285,10 € pro Packung.

#### Paclitaxel (PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml, AXITAXEL 6 mg/ml)

Der Apothekenabgabepreis von PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml (Paclitaxel, 30 mg pro Durchstechflasche) beträgt 94,15 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 3,93 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 88,22 € pro Packung. Für AXITAXEL 6 mg/ml (Paclitaxel, 300 mg pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 845,77 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 39,60 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 804,17 € pro Packung.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> JEMPERLI 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H,	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1. Jahr: 11,7 Folgejahre: 8,7
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	1. Jahr: 11,7 Folgejahre: 8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
	für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial (In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR-Nachweis)	1	1	
<b>Carboplatin</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	6	
<b>Paclitaxel</b> PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml  AXITAXEL 6 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	6	
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	6	
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	6	
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	6	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Carboplatin</b> (in Kombination mit Paclitaxel) CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml		Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten		1	6	
<b>Paclitaxel</b> (in Kombination mit Carboplatin) PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	6	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
AXITAXEL 6 mg/ml	mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	6
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	6
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	6
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen von JEMPERLI, CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml, PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml und AXITAXEL 6 mg/ml wurden die in Tabelle 3-14 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert (<sup>1</sup>GSK, 2023;<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>3</sup>Bendalis, 2023;<sup>4</sup>Axionovo, 2020). Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Entsprechend der derzeitigen Beschlusspraxis des G-BA werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die regelhaft entsprechend der jeweiligen Fachinformation sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die ZVT anfallen, nicht berücksichtigt. Darunter ist die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder die Verordnung sonstiger Leistungen zu verstehen. Des Weiteren werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laboruntersuchungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über die üblichen Aufwendungen im Behandlungsverlauf hinausgehen, ebenfalls nicht in die Kostenberechnung aufgenommen (<sup>15</sup>G-BA, 2023). Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen oder auch Leistungen, die nicht für jede Patientin infrage kommen, werden auch nicht berücksichtigt. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung/Zyklus pro Jahr ermittelt.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen Arzneimittel geben den Stand der Lauer-Taxe zum 23.10.2023 wieder.

**Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel**Dostarlimab (JEMPERLI)

Bei der Verabreichung von Dostarlimab entstehen im ersten Behandlungsjahr pro Zyklus (11,7 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten. Zudem soll gemäß Fachinformation der dMMR/MSI-H-Tumorstatus anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC (Immunhistochemie), PCR (Polymerase-Kettenreaktion) oder NGS (Next Generation Sequencing) bestimmt werden (<sup>1</sup>GSK, 2023). In den Folgejahren entstehen pro Zyklus (8,7 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Durchführung einer Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten.

Carboplatin (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml)

Bei der Verabreichung von Carboplatin entstehen pro Zyklus (6 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (<sup>3</sup>Bendalis, 2023).

Paclitaxel (PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml, AXITAXEL 6 mg/ml)

Bei der Verabreichung von Paclitaxel entstehen pro Zyklus (6 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Außerdem müssen vor der Anwendung von Paclitaxel alle Patientinnen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>4</sup>Axionovo, 2020) (siehe Tabelle 3-15).

**Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**Carboplatin und Paclitaxel (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml, PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml, AXITAXEL 6 mg/ml)

Bei der Verabreichung von Carboplatin entstehen pro Zyklus (6 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (<sup>3</sup>Bendalis, 2023).

Bei der Verabreichung von Paclitaxel entstehen pro Zyklus (6 Zyklen) ebenfalls Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Außerdem müssen vor der Anwendung von Paclitaxel alle Patientinnen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>4</sup>Axionovo, 2020). Ein mögliches Behandlungsschema zeigt Tabelle 3-15.



Tabelle 3-15: Mögliches Behandlungsschema zur Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Paclitaxel (<sup>2</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>4</sup>Axionovo, 2020)

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg 2 x tgl. p. o. oder i. v.	Bei oraler Gabe: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i. v.-Gabe: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin	50 mg i. v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin	300 mg i. v.	30 bis 60 Minuten
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die kostengünstigste Kombination für eine Dosis von 20 mg Dexamethason besteht aus einer Tablette à 20 mg. Der Festbetrag für eine Packung ( $\cong$  50 Tabletten) DEXAMETHASON TAD 20 mg beträgt 118,88. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 116,88 €. Für eine Behandlung (2-mal täglich) entstehen demnach Kosten in Höhe von 4,68 €.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung Amp (10x10 ml) in Höhe von 26,60 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 1,93 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 22,67€. Für eine Dosis von 50 mg wird eine Einheit des Arzneimittels (10 ml) benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 2,27 €.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Cimetidin wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml (10x2 ml) in Höhe von 19,80 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 0,40 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 17,40 €. Für eine Dosis von 300 mg werden zwei Einheiten des Arzneimittels benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 3,48 €.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b><i>Dostarlimab</i></b>	
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	7,70
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist; zweimal im Krankheitsfall (EBM 19464)	199,26
<b><i>Carboplatin</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	7,70
<b><i>Paclitaxel</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	18,96
Prämedikation: Dexamethason: 20 mg 2 x tgl. p. o. z. B. DEXAMETHASON TAD 20 mg	4,68 <sup>a</sup>
Prämedikation: Diphenhydramin: 50 mg i. v. z. B. DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10 Stück)	2,27 <sup>a</sup>
Prämedikation: Cimetidin: 300 mg i. v. z. B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Inj.-Lsg. Amp.	3,48 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b><i>Carboplatin (in Kombination mit Paclitaxel)</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	7,70
<b><i>Paclitaxel (in Kombination mit Carboplatin)</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	18,96
Prämedikation: Dexamethason: 20 mg p. o. (2 x tgl.) z. B. DEXAMETHASON TAD 20 mg	4,68 <sup>a</sup>
Prämedikation: Diphenhydramin: 50 mg i. v. z. B. DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10 Stück)	2,27 <sup>a</sup>
Prämedikation: Cimetidin: 300 mg i. v. z. B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Inj.-Lsg. Amp.	3,48 <sup>a</sup>

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
a: Basierend auf dem Apothekenabgabepreis abzüglich des Herstellerrabatts und des Apothekenrabatts der kostengünstigsten Packungen.	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß der Tragenden Gründe im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Pertuzumab/Trastuzumab mit Beschlussfassung vom 16. März 2023 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe (<sup>15</sup>G-BA, 2023). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung (Stand: 10. Februar 2022) der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (<sup>16</sup>GKV-SV, 2021). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Pertuzumab/Trastuzumab mit Beschlussfassung vom 16. März 2023 herangezogen.

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen geben den Stand der Lauer-Taxe zum 23.10.2023 wieder. Die Kosten der Prämedikation mit Dexamethason werden anhand von DEXAMETHASON TAD 20 mg mit 4,68 € je Behandlungstag (2 x tgl. Gabe) abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand von DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10x10 ml) mit 2,27 € je Behandlung abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand von H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung (10x2 ml) mit 3,48 € je Behandlung abgerechnet (siehe Tabelle 3-16).

Die Kosten für die notwendigen Infusionen wurden aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 1. Quartal 2023) entnommen. Laut EBM-Katalog 2023 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (<sup>17</sup>KBV, 2023). Erfolgt jedoch über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 02100 oder 02101, so sind diese nur einmal je Behandlungstag berechnungsfähig. Da davon ausgegangen werden kann, dass alle Patientinnen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der ZVT behandelt werden über einen zentralen Venenkatheter verfügen, wird im Folgenden für die Behandlungstage, an denen mehrere Infusionen erfolgen, nur die Infusion mit der längsten Dauer pro Behandlungstag berechnet. Für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im

Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung (Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR) ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 99,63 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 199,26 € an.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> JEMPERLI 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1. Jahr: 1.170,00 € Folgejahre: 870,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>a</sup>	1	1. Jahr: 43,89 € Folgejahre: 66,99 €
		Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial (In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR-Nachweis)	1	199,26 €
<b>Carboplatin</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>b</sup>	1	0
<b>Paclitaxel</b>		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler	1	600,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml  AXITAXEL 6 mg/ml		Zubereitungen (Hilfstaxe)		
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	113,76 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	28,08 €
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	13,62 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	20,88 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Carboplatin</b> (in Kombination mit Paclitaxel) CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>b</sup>	1	0 €
<b>Paclitaxel</b> (in Kombination mit Carboplatin) PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml  AXITAXEL 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	113,76 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	28,08 €
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	13,62 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	20,88 €
<p>a: wird im 1. Jahr nur für 5,7 Zyklen berechnet, da die ersten 6 Zyklen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht werden und in diesem Fall nur eine Infusion Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101) berechnet wird</p> <p>b: wird nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Dostarlimab mit Carboplatin und Paclitaxel nur eine Infusion Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101) berechnet wird</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Dostarlimab</b> JEMPERLI 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 46.467,05 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 243,15 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 1.170,00 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 47.880,20 €
		Folgejahre: 46.467,05 €	Folgejahre: 66,99 €	Folgejahre: 870,00 €	Folgejahre: 47.404,04 €
<b>Carboplatin und Paclitaxel</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml AXITAXEL 6 mg/ml	Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt	<u>Carboplatin:</u> 1.899,90 €	<u>Carboplatin:</u> 0 €	<u>Carboplatin:</u> 600,00 €	<u>Carboplatin:</u> 2.499,90 €
		<u>Paclitaxel:</u> 5.354,34 €	<u>Paclitaxel:</u> 176,34€	<u>Paclitaxel:</u> 600,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 6.130,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Gesamt:</b>		1. Jahr: 53.721,29 €  Folgejahre: 46.467,05 €	1. Jahr: 419,49 €  Folgejahre: 66,99 €	1. Jahr: 2.370,00 €  Folgejahre: 870,00 €	1. Jahr: 56.510,78 €  Folgejahre: 47.404,04 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Carboplatin und Paclitaxel</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml AXITAXEL 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt	<u>Carboplatin:</u> 1.899,90 €– 2.176,56 €	<u>Carboplatin:</u> 0 €	<u>Carboplatin:</u> 600,00 €	<u>Carboplatin:</u> 2.499,90 €– 2.776,56 €
		<u>Paclitaxel:</u> 5.354,34 €	<u>Paclitaxel:</u> 176,34 €	<u>Paclitaxel:</u> 600,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 6.130,68 €
<b>Gesamt:</b>		7.254,24 €– 7.530,90€	176,34 €	1.200,00 €	8.630,58 €– 8.907,24 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als pdf-Datei beigelegt (<sup>18</sup>GSK, 2023).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bisher werden Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H in der primären Therapiesituation vorwiegend mit systemischen Chemotherapien behandelt. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Wirkstoffkombination Carboplatin und Paclitaxel, welche in der Versorgungsrealität überwiegend eingesetzt wird. Der molekulare Status des Endometriumkarzinoms findet dabei keine Beachtung und das Ansprechen auf adjuvante Chemotherapien ist bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H häufig gering (siehe Abschnitt 3.2.2). Mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel steht erstmals eine zugelassene, zielgerichtete Kombinationstherapie aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie zur Verfügung, die speziell den MMR/MSI-Status in die therapeutische Entscheidung mit einbezieht. Die Kombinationstherapie mit Dostarlimab ist im vorliegenden Indikationsgebiet hinsichtlich ihrer Wirksamkeit der alleinigen Chemotherapie deutlich überlegen. Eine genaue Spezifizierung und Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit zwar noch nicht möglich, jedoch ist davon auszugehen, dass durch die Europäische Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und die Veröffentlichung konsistenter Daten dreier unabhängiger Phase 3 Studien zur hohen Effektivität der Immun-Chemotherapie dieses Therapieregime den neuen Standard für Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der Erstlinientherapie darstellen wird (<sup>9</sup>Mirza, et al., 2023; <sup>19</sup>Colombo, et al., 2023; <sup>20</sup>Eskander, et al., 2023). Evidenz für die Wirksamkeit und den regelhaften Einsatz einer erneuten Immun-Chemotherapie oder erneuten Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie im Falle eines Rezidivs gibt es bislang nicht.

Zusätzlich können folgende Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen:

### **Kontraindikationen**

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Dostarlimab innerhalb der Zielpopulation Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht behandelt werden (<sup>1</sup>GSK, 2023). Es liegen keine belastbaren Informationen bzw. Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkung zutrifft.

### **Therapieabbrüche**

In der zulassungsrelevanten Studie RUBY kam es bei 17,3 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (siehe Modul 4).

### **Patientenpräferenzen**

In der zulassungsrelevante Studie RUBY wurden bei der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur ZVT eine statistisch signifikante und relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies Überleben erzielt (siehe Modul 4). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass



aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand der Patientin, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patientinnen in der Versorgungsrealität eine Kombinationstherapie mit Dostarlimab und Carboplatin und Paclitaxel ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patientinnen diese Behandlung bevorzugt.

### **Versorgungsbereich**

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

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

Das Anwendungsgebiet des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist hoch spezifisch und es gibt nur wenig belastbare Datenquellen. Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Dostarlimab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Aufgrund dessen ist eine valide quantitative Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten pro Patientin derzeit nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurden Informationen aus der Lauer-Taxe (Stand: 23. Oktober 2023), den Fachinformationen der relevanten Arzneimittel, dem EBM-Katalog, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.

2. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 09/2020. 2020.

3. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023. 2023.

4. Axionovo. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 02/2020. 2020.

5. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2022 [02.11.2023]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_2/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf).

6. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(1): 12-39.

7. ClinicalTrials.gov. SMARAGD - Clinical Research Platform on Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal and Endometrial Cancer Treatment and Outcomes (data on file) 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129969>.

8. Ralser DJ; Condic M; Otten LA; Koensgen D; Stope MB; Egger EK, et al. Evolving treatment landscape of advanced endometrial cancer - A current perspective from a German tertiary referral center for gynecological oncology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023; 282: 61-3.

9. Mirza MR; Chase DM; Slomovitz BM; dePont Christensen R; Novák Z; Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023.

10. Du Bois D; Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989; 5(5): 303-11; discussion 12-3.

11. Destatis Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021 2021 [02.11.2023]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.

12. Levey AS; Stevens LA; Schmid CH; Zhang YL; Castro AF, 3rd; Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604-12.

13. DocCheck. Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.

14. BiB, Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) 2021 [02.11.2023]. Available from: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.

15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie) 2023 [02.11.2023]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab-Trastuzumab\\_D-872\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf).

16. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen 2021 [02.11.2023]. Available from: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2021-11-01\\_Gesamtversion\\_der\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2021-11-01_Gesamtversion_der_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf).

17. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2023 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

18. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung der Jahrestherapiekosten JEMPERLI. 2023.

19. Colombo N; Harano K; Hudson E; Galli F; Antill Y; Choi CH, et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Annals of Oncology*. 2023; 34: S1281-S2.

20. Eskander RN; Sill MW; Beffa L; Moore RG; Hope JM; Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(23): 2159-70.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind wörtlich aus der deutschen Fachinformation für JEMPERLI entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2023;<sup>2</sup>GSK, 2023).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie Immunhistochemie (IHC), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays).

#### Dosierung

##### *JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel*

Wenn JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht wird, wird auch auf die Produktinformation der kombinierten Arzneimittel verwiesen (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist in Abbildung 3-4 aufgeführt.

	In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel <sup>a</sup> 500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)						1 000 mg als Monotherapie einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Zyklus 8	Zyklus 9	Dosierung
Woche	1	4	7	10	13	16	19	25	31	Q6W fortsetzen

3 Wochen zwischen Zyklus 6 und Zyklus 7

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

Abbildung 3-4: Dosierungsschema für JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### JEMPERLI Monotherapie

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Monotherapie ist in Abbildung 3-5 aufgeführt.

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1 000 mg einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Dosierung
Woche	1	4	7	10	13	19	25	Q6W fortsetzen

3 Wochen zwischen Zyklus 4 und Zyklus 5

Abbildung 3-5: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie

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

#### *Dosierungsanpassungen*

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein. Die für das Nebenwirkungsmanagement empfohlenen Anpassungen der Behandlung sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

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

Tabelle 3-19 Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Kolitis	2 oder 3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Hepatitis	Grad 2 mit AST <sup>b</sup> oder ALT <sup>c</sup> > 3 und bis zu 5 × ULN <sup>d</sup> oder Gesamtbilirubin > 1,5 und bis zu 3 × ULN	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaft beenden (siehe Ausnahme unten) <sup>e</sup> .
Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM)	3 oder 4 (Hyperglykämie)	Behandlung unterbrechen. Behandlung bei angemessen behandelten, klinisch und metabolisch stabilen Patientinnen wieder aufnehmen.
Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz	2, 3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Im Falle eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
		während einer adäquaten Hormontherapie, die Behandlung dauerhaft beenden.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
Pneumonitis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Falls Grad 2 erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Nephritis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Exfoliative dermatologische Erkrankungen (z. B. SJS, TEN, DRESS)	vermutet	Behandlung bei jedem Schweregrad unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn nicht bestätigt oder die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	bestätigt	Dauerhaft beenden.
Myokarditis	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Schwere neurologische Toxizitäten (Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, transverse Myelitis)	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen,



<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
(einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Sarkoidose, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Reaktion)		wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Wiederauftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen nach dem Abklingen zu $\leq$ Grad 1 (außer bei Pneumonitis, siehe oben)	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
<b>Andere Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Infusionsbedingte Reaktionen	2	Behandlung unterbrechen. Bei Abklingen innerhalb von 1 Stunde nach Beendigung kann die Infusion bei 50 % der anfänglichen Infusionsrate erneut begonnen werden. Ein erneuter Beginn der Infusion ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen. Falls Grad 2 mit adäquater Prämedikation erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
<p>a: Die Toxizität wird auf Basis der Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE) des US National Cancer Institute Version 5.0 klassifiziert.</p> <p>b: AST = Aspartataminotransferase</p> <p>c: ALT = Alaninaminotransferase</p> <p>d: ULN = <i>upper limit of normal</i> (obere Normgrenze)</p> <p>e: Bei Patientinnen mit Lebermetastasen, die die Behandlung mit einer Grad-2-Erhöhung der AST oder ALT beginnen, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn AST oder ALT mindestens 1 Woche um <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zur Baseline erhöht ist.</p>		

### Patientenkarte

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

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

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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation. **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß**

## Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

### Rückverfolgbarkeit

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

### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend oder tödlich sein können, können bei Patienten und Patientinnen auftreten, die mit *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1)-blockierenden Antikörpern, einschließlich Dostarlimab, behandelt werden. Die immunvermittelten Nebenwirkungen treten meistens während der Behandlung mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern auf. Es können allerdings auch Symptome nach Ende der Behandlung auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt umfassen nicht alle möglichen schwerwiegenden und tödlichen immunvermittelten Reaktionen.

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

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

Die Behandlung mit Dostarlimab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert sind, und wenn in Tabelle 3-19 nicht anders angegeben.

### Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurde Pneumonitis berichtet (siehe

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

#### Immunvermittelte Kolitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Kolitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Durchfallmitteln und Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelte Hepatitis

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

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose und Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten und Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### Hypothyreose und Hyperthyreose

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

#### Nebenniereninsuffizienz

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

#### Immunvermittelte Nephritis

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

werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelter Hautausschlag

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

Die Anwendung von Dostarlimab sollte nur mit Vorsicht für Patientinnen erwogen werden, die zuvor mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Hautreaktion hatten.

#### Immunvermittelte Arthralgie

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

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen können bei Patientinnen auftreten, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen hyperakute Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach intensitätsreduziertem Schema zur Konditionierung sowie Fiebersyndrom, das eine Steroidbehandlung erfordert (ohne bekannte infektiöse

Ursache). Diese Komplikationen können trotz Interventionstherapie zwischen PD-1/PD-L1-Blockade und allogener HSZT auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

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

#### Patienten und Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden

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

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

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

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

##### Schwangerschaft

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

Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktion und Entwicklung mit Dostarlimab durchgeführt. Die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs kann jedoch zu einem erhöhten Risiko für immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus und damit zum fetalen Tod führen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline (IgG4) die Plazenta passieren; daher besteht bei Dostarlimab als IgG4 die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird.

Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

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

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

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

### Fertilität

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

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

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

### **Inkompatibilität (gemäß Abschnitt 6.2 der Fachinformation)**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Nach Verdünnung

Falls nicht sofort angewendet: Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Vorbereitung/der Verdünnung bis zum Ende der Verabreichung nachgewiesen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation)**Zubereitung/Verdünnung

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

JEMPERLI ist mit einem Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) mit oder ohne Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Ethylenvinylacetat, Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder einer Polyolefin-Mischung (PP + PE) und einer Spritze aus Polypropylen (PP) kompatibel.

Für die 500-mg-Dosis 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 500 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 10 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben.

Für die 1 000-mg-Dosis je 10 ml JEMPERLI aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 1 000 mg in einem 500-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 500-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden aus jeder der zwei Durchstechflaschen je 10 ml JEMPERLI entnommen, insgesamt 20 ml, und in den Infusionsbeutel gegeben.



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

### Aufbewahrung

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

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

### Verabreichung

JEMPERLI sollte vom medizinischen Fachpersonal als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Schläuche sollen aus PVC, platinvernetztem Silikon oder Polypropylen (PP), die Anschlüsse aus PVC oder Polycarbonat und die Nadeln aus Edelstahl bestehen. Ein 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) muss während der Verabreichung von JEMPERLI verwendet werden.

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

Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Informationen wurden aus Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report

[EPAR] – Product Information) von JEMPERLI entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2023). Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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

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

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

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

Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden aus Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von JEMPERLI entnommen. (<sup>1</sup>EMA, 2023)

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Das Schulungsprogramm soll das Bewusstsein der Patientinnen für die Anzeichen und Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der

Dostarlimab-Behandlung erhöhen.

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

- Patientenkarte.

Die **Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [ <i>Post-authorisation efficacy study</i> (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz/hohem Mikrosatelliteninstabilität, für die eine systemische Therapie infrage kommt, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der finalen OS-Analyse von RUBY Teil 1 einreichen – Einreichung des finalen Studienberichts	30 Juni 2029

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben sind in der tabellarischen Zusammenfassung der „Risk Minimisation Measures“ in Part V des EU-Risk-Management-Plans beschrieben.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
Immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen)	<p>Die Fachinformation von JEMPERLI (Dostarlimab) beschreibt diese immunvermittelten Nebenwirkungen in den Abschnitten 4.2 (Dosierung), 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.8 (Nebenwirkungen), die Gebrauchsinformation in den Abschnitten 2 und 4.</p> <p>Empfohlenen Anpassungen der Behandlung werden im Abschnitt 4.2 (Dosierung) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Anleitungen zur Bewertung der Symptome, Anpassungen der Behandlung und Maßnahmen werden im Abschnitt 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Die Therapie wird von Fachärzten mit Erfahrung in der Anwendung</p>	Patientenkarte

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
	von Onkologika eingeleitet und überwacht.	
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Quelle: (3GSK, 2023)		

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der JEMPERLI Fachinformation, dem EPAR sowie dem Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit JEMPERLI implementiert ist.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA, European Medicines Agency,. European public assessment report JEMPERLI 2023.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.
3. GSK, GlaxoSmithKline. JEMPERLI Risk Management Plan (Version: 3.2), Stand: 08.10.2023. 2023.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung des dMMR/MSI-H Status	„Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays). *IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion ( <i>polymerase chain reaction</i> ); NGS = <i>next-generation sequencing</i> .“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
2	Infusion, Dauer mind. 30 Minuten	„JEMPERLI sollte als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 2, Abschnitt 4.2	
3	Untersuchung auf immunvermittelte Nebenwirkungen	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Hämatologische und klinische Chemie, einschließlich Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 2, Abschnitt 4.4	ja
4	Röntgenverfahren bei Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwacht werden. Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja



Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Abklärung einer immunvermittelten Kolitis	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Durchfallmitteln und Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
6	Leberfunktionstest zur Abklärung einer immunvermittelten Hepatitis	„Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
7	Schilddrüsenfunktionstests zur Abklärung einer Hypothyreose oder Hyperthyreose	„Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden. Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
8	Untersuchung auf Nebenniereninsuffizienz	„Die Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Im Falle symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patientinnen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	
9	Nierenfunktionstest zur Abklärung einer immunvermittelten Nephritis	„Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
10	Abklärung eines immunvermittelten Hautausschlags	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlägen überwacht werden. Exfoliative dermatologische Erkrankungen sollten, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
11	Abklärung einer immunvermittelten Arthralgie	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Arthralgie überwacht werden. Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 3, Abschnitt 4.4	
12	Abklärung von Komplikationen im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)	„Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 4, Abschnitt 4.4	ja
13	Schwangerschaftsnachweise	„Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2023), Seite 4, Abschnitt 4.6	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben in Tabelle 3-21 basieren auf den Angaben der Fachinformation von JEMPERLI vom Dezember 2023 (<sup>1</sup>GSK, 2023).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-21 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2023 geprüft (<sup>2</sup>KBV, 2023)

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2023 2023 [02.11.2023]. Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.