

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dostarlimab (JEMPERLI)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>28</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	32
4.2 Methodik .....	49
4.2.1 Fragestellung .....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	53
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	57
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	59
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	92
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	94
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	108
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	109
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....	110
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....	113
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....	119
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	303

4.3.1.3.1.4	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT .....	384
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	431
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für a priori geplante Subgruppenanalysen.....	437
4.3.1.3.2.2	Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen .....	439
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse für posthoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest .....	445
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	473
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	475
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	475
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	475
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	475
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	476
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	476
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	479
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	479
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	479
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	479
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	479
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	480
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	481
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	482
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	482
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	482
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	482
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	483
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	483
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	483
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	484
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	484
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	485
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	485
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	486
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	500
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	501
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	501
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	501
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	501
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	502
4.6	Referenzliste.....	503

<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>508</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>512</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>515</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>517</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>536</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>553</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	35
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-3: Einteilung der Patientinnen bezüglich ihres MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach Source Data Verification.....	76
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-11: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (Overall ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“.....	113
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Kaplan-Meier-Rate für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Gesamtüberleben“.....	118
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“.....	119

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-23: A priori geplante Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ .....	123
Tabelle 4-24: Gepaarte Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ .....	124
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“ .....	126
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“ .....	129
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ .....	130
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt).....	159
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt).....	171
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) .....	184
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	236
Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252
Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	264

Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269
Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	274
Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	291
Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zum Tumoransprechen .....	297
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	298
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Endpunkte „Objektive Ansprechrate (ORR)“ und „Krankheitskontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	300
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens DOR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	303
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	306
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) .....	332



Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	334
Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	339
Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	350
Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	356
Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	361
Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	368
Tabelle 4-74: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	373
Tabelle 4-75: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	379
Tabelle 4-76: Operationalisierung der Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen .....	384
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	386
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	389
Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	407
Tabelle 4-82: Ergebnisse für nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	409
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	410

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	412
Tabelle 4-85: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	416
Tabelle 4-86: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\leq$ 2) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	420
Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq$ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	423
Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	425
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	426
Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	434
Tabelle 4-91: Übersicht über die p-Werte der posthoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 213361 (RUBY).....	439
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	445
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	448
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (Beurteilung durch BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	451
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	452
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	455
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	457
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	459
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	462
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	465

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	468
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\geq 3$ (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	470
Tabelle 4-103: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	473
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	476
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	476
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	477
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	477
Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	478
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	480
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	480
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	481
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	481
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	483
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	484
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	487
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	501
Tabelle 4-117: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT.....	509
Tabelle 4-118: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	510
Tabelle 4-119: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT .....	511
Tabelle 4-120: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT .....	512
Tabelle 4-121: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT.....	513
Tabelle 4-122: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT .....	513
Tabelle 4-123: Suchstrategie in CTIS nach RCT.....	513
Tabelle 4-124: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	515

Tabelle 4-125: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche.....	517
Tabelle 4-126: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien.....	517
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 213361 (RUBY) .....	536
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie 213361 (RUBY) .....	554

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167



Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT 213361 (RUBY) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183

Abbildung 4-86: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Abbildung 4-87: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Erschöpfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Abbildung 4-88: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Abbildung 4-89: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Abbildung 4-90: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Dyspnoe“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Abbildung 4-91: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Abbildung 4-92: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Appetitverlust“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Abbildung 4-93: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Verstopfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Abbildung 4-94: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Diarrhö“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Abbildung 4-95: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Abbildung 4-96: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Lymphödem“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246

Abbildung 4-97: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252
Abbildung 4-98: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Abbildung 4-99: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Abbildung 4-100: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Sexuelle/vaginale Probleme“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	268
Abbildung 4-101: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Abbildung 4-102: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	279
Abbildung 4-103: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst-Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Abbildung 4-104: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Haarausfall“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	290
Abbildung 4-105: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	310
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	312
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	315
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	318
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	318
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	322
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	322
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	323
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	323
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	324
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	324
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	325
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	325
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	328
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	329
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	329
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	331
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	331
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	332
Abbildung 4-144: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	339
Abbildung 4-145: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	344
Abbildung 4-146: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	350
Abbildung 4-147: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	355
Abbildung 4-148: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	361

Abbildung 4-149: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	367
Abbildung 4-150: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	373
Abbildung 4-151: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	378
Abbildung 4-152: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	383
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	391
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten schweren Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	392
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	392
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Schwindelgefühl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	404



Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	414
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	415
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	415
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	416
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	418
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Endokrinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	419
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	419
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad $\leq 2$ ) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	422
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad $\leq 2$ ) für die Kategorie „Endokrinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	422
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad $\leq 2$ ) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	423
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	428
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	429
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	429
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden infusionsbedingten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	430

Abbildung 4-178: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom) .....	437
Abbildung 4-179: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori definierten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ (Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom).....	438
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	448
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	450
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	450
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	451
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	454
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$ Punkte) nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	454
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	458
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach	

dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	458
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	459
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	461
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	461
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	462
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	465
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	467
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	467
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	469
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$ Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	469

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	471
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	472
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	472
Abbildung 4- 206: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie RUBY Teil 1 .....	552

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
ARR	Absolute Risikoreduktion
BICR	Blinded Independent Central Review (Zentrales, verblindetes, unabhängiges Review-Komitee)
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
CHMP	Committee Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP	Carboplatin und Paclitaxel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTIS	Clinical Trials Information System (Informationssysteme für klinische Prüfungen)
CTR	Clinical Trials Registry
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Group Performance Status Score
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EMA	European Medicine Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
ICTRP	International Clinical Trials Registry
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MMR	Mismatch-Reparatur der DNA
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
NBB	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NGS	Next-Generation Sequencing
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
p. o.	peroral
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
tgl.	täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WPB	Worst Post-Baseline (Schlechtester Post-Baseline Wert)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

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 Zulassung vom 07.12.2023 wurde das Anwendungsgebiet von Dostarlimab erweitert.

Dostarlimab ist, in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, nun bereits zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen. Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist daher die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (CP) in dieser Patientengruppe.

##### **Datenquellen**

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

Die 2-teilige Studie 213361 (RUBY) besteht aus Part 1, der die relevante Zulassungsstudie für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel darstellt, und einem davon unabhängigen Part 2, der Dostarlimab in einem weiteren Anwendungsgebiet in Kombination mit Niraparib untersucht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Part 1 relevant, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Dostarlimab + CP) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Dostarlimab gegenüber einer Therapie ausschließlich mit Carboplatin und Paclitaxel (Placebo + CP) untersucht und somit einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Dostarlimab mit der ZVT ermöglicht.

Part 2 vergleicht dagegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer kombinierten Erhaltungstherapie von Dostarlimab mit Niraparib gegenüber einer Therapie ausschließlich mit Carboplatin und Paclitaxel (Placebo + CP). Aufgrund der Ergänzung der Erhaltungstherapie um Niraparib ist Part 2 der Studie 213361 (RUBY) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Alle Aussagen zur Studie 213361 (RUBY) beziehen sich stets auf Part 1 der Studie, sofern eine Ausnahme nicht explizit erwähnt wird.

Zusätzlich zu den für das neue Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom, schließt die Studie 213361 (RUBY) auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR/MSS-Status (profiziente Mismatch-Reparatur/Mikrosatellitenstabilität) ein. Dabei handelt es sich um Patientinnen ohne Defizienz des DNA-Reparatur-Mechanismus und mit einer entsprechenden Mikrosatellitenstabilität. Diese Patientinnen werden durch die vorliegende Indikationserweiterung nicht umfasst und sind daher für diese Nutzenbewertung nicht relevant. Auf die Darstellung von Daten zu dieser Population wird deshalb im Rahmen dieser Nutzenbewertung verzichtet.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf der ersten a priori geplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 28.09.2022.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Ziel war es, durch die Festlegung der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien, Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren. Dementsprechend wurden nur Studien berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT)-Statements entsprechen und Primärdaten für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung enthielten.

Für das vorliegende Dossier konnte nur die Zulassungsstudie 213361 (RUBY) zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden.

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

Design und Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie 213361 (RUBY) werden basierend auf dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausführlich dargestellt.

Das Verzerrungspotential der Studie 213361 (RUBY) wurde endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet, um die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie zu beurteilen. Insgesamt wurde dabei das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte als „niedrig“ eingeschätzt. Eine ausführliche Bewertung der Verzerrungsaspekte ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Studienpopulation wurde mittels demografischer sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert. Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden die Ergebnisse der beiden Studienarme entsprechend der dargestellten Operationalisierungen gegenübergestellt und verglichen.

Aufgrund von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen stellten in allen Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) Ereigniszeitanalysen die geeigneten Hauptanalysen dar, die für die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden. Für die Ereigniszeitanalysen wurden das Hazard Ratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) sowie p-Wert angegeben und eine Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Für

jeden Studienarm wurde zudem dargestellt, wie viele Patientinnen in die Analyse eingegangen sind, und welcher Anteil ein entsprechendes Ereignis hatte. Zusätzlich wurde auch die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses mit dazugehörigem 95 %-KI angegeben.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte, die mittels der validierten Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben wurden, wurden als Hauptanalysen die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung sowie auch die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung gezeigt. Zusätzlich wurde auch die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung dargestellt sowie ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf durchgeführt (Analysen mittels Mixed-Model-For-Repeated-Measurements; deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf; Analyse der Area-Under-The-Curve).

Für die ergänzend dargestellten dichotomen Endpunkte zum Tumoransprechen wurden dagegen das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI und p-Wert berechnet.

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wurden für die unerwünschten Ereignisse ergänzend Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95 %-KI und p-Wert in Anhang 4-G dargestellt.

Die Ergebnisse der Hauptanalysen wurden mittels posthoc definierter Subgruppenanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Als Subgruppen wurden dabei entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA Alter, Krankheitsstatus und Region berücksichtigt. Für die primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ der Studie 213361 (RUBY) wurden zudem bereits a priori Subgruppenanalysen definiert, die ergänzend dargestellt wurden.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wird die Studie 213361 (RUBY) herangezogen. Die Studie 213361 (RUBY) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab + CP bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom.

Die Studie 213361 (RUBY) schließt neben Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ein, die durch die vorliegende Indikationserweiterung nicht umfasst werden. Für die Nutzenbewertung wurden lediglich die erhobenen Daten für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom berücksichtigt. Die Charakteristika der Patientinnen waren zwischen den beiden Studienarmen insgesamt ausgewogen verteilt.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte basierend auf den Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben,

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	7/53 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	24/65 (36,9)	NBB [23,2; NBB]	0,30 [0,127; 0,699]; 0,0033	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>						
PFS (Prüfarzt)	19/53 (35,8)	NBB [11,8; NBB]	47/65 (72,3)	7,7 [5,6; 9,7]	0,28 [0,162; 0,495]; < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
PFS (BICR)	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	37/65 (56,9)	9,5 [7,0; 11,7]	0,29 [0,158; 0,543]; < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
PFS2 (Prüfarzt)	12/53 (22,6)	NBB [NBB; NBB]	32/65 (49,2)	22,0 [13,4; NBB]	0,37 [0,189; 0,727]; 0,0027	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte</b>						
EQ-5D-5L VAS	14/53 (26,4)	NBB [NBB; NBB]	28/65 (43,1)	16,3 [4,2; NBB]	0,56 [0,292; 1,082]; 0,0799	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Erschöpfung	40/53 (75,5)	2,3 [1,6; 4,0]	49/65 (75,4)	1,4 [1,0; 2,8]	0,89 [0,580; 1,357]; 0,5773	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	35/53 (66,0)	5,8 [2,8; 14,9]	40/65 (61,5)	4,5 [2,6; 11,3]	0,89 [0,554; 1,425]; 0,6176	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	30/53 (56,6)	11,5 [2,8; 27,1]	46/65 (70,8)	3,3 [2,2; 4,9]	0,63 [0,391; 1,018]; 0,0528	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Dyspnoe	35/53 (66,0)	4,4 [2,6; 17,7]	41/65 (63,1)	3,7 [2,1; 10,6]	0,93 [0,572; 1,497]; 0,7391	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	29/53 (54,7)	7,5 [2,1; NBB]	36/65 (55,4)	4,2 [2,8; NBB]	0,95 [0,582; 1,563]; 0,8374	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	24/53 (45,3)	19,8 [5,6; NBB]	35/65 (53,8)	8,5 [2,8; NBB]	0,76 [0,451; 1,292]; 0,3175	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	30/53 (56,6)	2,8 [1,0; NBB]	42/65 (64,6)	3,9 [2,1; 5,8]	0,89 [0,543; 1,445]; 0,5729	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	36/53 (67,9)	4,6 [2,4; 14,9]	35/65 (53,8)	5,7 [3,7; 28,5]	1,23 [0,758; 2,010]; 0,3936	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	17/53 (32,1)	NBB [21,0; NBB]	28/65 (43,1)	21,5 [8,4; NBB]	0,70 [0,378; 1,299]; 0,2538	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Lymphödem	37/53 (69,8)	2,8 [2,1; 4,4]	49/65 (75,4)	2,8 [1,7; 3,5]	0,86 [0,555; 1,328]; 0,5012	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	21/53 (39,6)	NBB [7,2; NBB]	36/65 (55,4)	3,8 [2,1; 21,9]	0,58 [0,331; 1,013]; 0,0532	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	24/53 (45,3)	21,6 [4,4; NBB]	32/65 (49,2)	11,7 [6,5; NBB]	0,92 [0,537; 1,591]; 0,7744	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	32/53 (60,4)	1,4 [0,8; 4,0]	52/65 (80,0)	1,4 [0,9; 1,4]	0,71 [0,450; 1,106]; 0,1257	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	4/53 (7,5)	NBB [10,5; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,207; 4,406]; 0,9648	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	23/53 (43,4)	21,6 [8,8; NBB]	30/65 (46,2)	18,2 [4,6; NBB]	0,87 [0,502; 1,513]; 0,6276	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Kribbel- /Taubheitsgefühl	45/53 (84,9)	1,5 [1,0; 2,1]	56/65 (86,2)	1,4 [0,9; 2,1]	0,88 [0,584; 1,318]; 0,5092	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	42/53 (79,2)	1,4 [0,9; 3,5]	50/65 (76,9)	2,1 [1,4; 2,9]	1,15 [0,759; 1,746]; 0,5561	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	47/53 (88,7)	0,8 [0,7; 0,8]	61/65 (93,8)	0,8 [0,7; 0,8]	1,15 [0,771; 1,709]; 0,5739	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	35/53 (66,0)	2,2 [0,9; 3,5]	48/65 (73,8)	2,2 [1,4; 3,0]	0,88 [0,568; 1,378]; 0,5590	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
EQ-5D-5L VAS	17/53 (32,1)	NBB [7,4; NBB]	24/65 (36,9)	NBB [12,3; NBB]	1,23 [0,660; 2,309]; 0,5156	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Erschöpfung	34/53 (64,2)	2,1 [0,9; 6,0]	40/65 (61,5)	5,8 [1,9; 11,2]	0,83 [0,525; 1,323]; 0,4600	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	10/53 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,471; 2,460]; 0,8652	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	32/53 (60,4)	1,4 [0,9; 8,6]	37/65 (56,9)	3,4 [1,4; NBB]	0,82 [0,507; 1,317]; 0,4146	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	9/53 (17,0)	NBB [NBB; NBB]	18/65 (27,7)	NBB [NBB; NBB]	1,74 [0,775; 3,889]; 0,1735	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	26/53 (49,1)	5,8 [2,2; NBB]	33/65 (50,8)	8,8 [2,3; NBB]	1,10 [0,648; 1,859]; 0,7126	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,528; 1,980]; 0,9524	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	19/53 (35,8)	NBB [5,7; NBB]	23/65 (35,4)	NBB [4,2; NBB]	0,89 [0,480; 1,632]; 0,7108	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Diarrhö	11/53 (20,8)	NBB [NBB; NBB]	15/65 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,577; 2,751]; 0,5568	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	19/65 (29,3)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,524; 2,175]; 0,8477	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen– Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Lymphödem	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	21/65 (32,3)	NBB [21,0; NBB]	1,06 [0,552; 2,055]; 0,8384	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	26/53 (49,1)	10,2 [3,0; NBB]	22/65 (33,8)	NBB [17,8; NBB]	0,61 [0,340; 1,080]; 0,0856	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	26/53 (49,1)	6,9 [1,6; NBB]	28/65 (43,1)	NBB [2,1; NBB]	0,88 [0,514; 1,515]; 0,6568	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	14/53 (26,4)	NBB [24,9; NBB]	14/65 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,382; 1,718]; 0,5780	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	4/53 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,130; 4,076]; 0,7182	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	29/53 (54,7)	2,8 [0,9; NBB]	36/65 (55,4)	3,4 [1,4; NBB]	0,99 [0,602; 1,614]; 0,9834	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel- /Taubheitsgefühl	4/53 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	10/65 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	2,46 [0,768; 7,896]; 0,1172	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [20,5; NBB]	1,29 [0,634; 2,636]; 0,4748	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	2/53 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [0,518; 14,228]; 0,2191	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	5/53 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	7/65 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,372; 3,741]; 0,7782	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i></b>						
Globaler Gesundheitsstatus	27/53 (50,9)	12,9 [4,0; NBB]	46/65 (70,8)	4,2 [2,0; 9,0]	0,63 [0,387; 1,040]; 0,0674	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	31/53 (58,5)	4,0 [2,1; 23,5]	41/65 (63,1)	3,7 [2,1; 10,8]	0,95 [0,590; 1,523]; 0,8182	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	30/53 (56,6)	4,4 [2,3; NBB]	47/65 (72,3)	2,5 [1,4; 4,4]	0,62 [0,389; 1,001]; 0,0518	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	27/53 (50,9)	20,5 [3,5; NBB]	33/65 (50,8)	13,9 [4,2; NBB]	0,86 [0,509; 1,467]; 0,5740	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	32/53 (60,4)	4,0 [2,3; 8,8]	48/65 (73,8)	2,9 [2,1; 4,1]	0,70 [0,441; 1,106]; 0,1185	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	27/53 (50,9)	4,2 [2,5; NBB]	47/65 (72,3)	2,8 [1,5; 8,8]	0,58 [0,356; 0,938]; 0,0244	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
<b><i>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i></b>						
Sexuelles Interesse	10/53 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	17/65 (26,2)	NBB [NBB; NBB]	0,64 [0,291; 1,408]; 0,2617	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	6/53 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,22 [0,369; 4,010]; 0,7380	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	3/53 (5,7)	NBB [16,9; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [23,5; NBB]	1,09 [0,180; 6,606]; 0,9243	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b><i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</i></b>						
Globaler Gesundheitsstatus	28/53 (52,8)	5,1 [1,4; NBB]	27/65 (41,5)	NBB [4,8; NBB]	0,74 [0,437; 1,266]; 0,2696	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	24/53 (45,3)	NBB [2,1; NBB]	34/65 (52,3)	10,6 [3,5; NBB]	1,23 [0,726; 2,099]; 0,4279	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen



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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Rollenfunktion	32/53 (60,4)	2,4 [1,3; 9,3]	26/65 (40,0)	NBB [6,3; NBB]	0,59 [0,352; 0,999]; 0,0450	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
Emotionale Funktion	30/53 (56,6)	3,0 [1,4; NBB]	33/65 (50,8)	6,0 [2,8; NBB]	0,85 [0,515; 1,402]; 0,5306	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	18/53 (34,0)	NBB [3,6; NBB]	19/65 (29,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,461; 1,686]; 0,7069	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	25/53 (47,2)	11,9 [1,4; NBB]	21/65 (32,3)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,331; 1,063]; 0,0818	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Sexuelles Interesse	20/53 (37,7)	30,3 [11,3; NBB]	23/65 (35,4)	NBB [13,4; NBB]	0,95 [0,517; 1,732]; 0,8678	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	17/65 (26,2)	NBB [27,1; NBB]	1,20 [0,578; 2,512]; 0,6222	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	2/53 (3,8)	NBB [21,6; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [21,2; NBB]	6,68 [0,772; 57,857]; 0,0474	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten</b>						
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	52/52 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,754; 1,649]; 0,5160	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	37/52 (71,2)	3,2 [1,4; 5,2]	42/65 (64,6)	3,4 [1,9; 9,9]	1,18 [0,746; 1,851]; 0,4925	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	14/52 (26,9)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,79 [0,395; 1,581]; 0,4928	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nicht-tödliche schwerwiegende	13/52 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,72 [0,356; 1,469]; 0,3567	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
unerwünschte Ereignisse						
Tödliche unerwünschte Ereignisse	2/52 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	9/52 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	11/65 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,350; 2,232] 0,7947	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b><i>Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT<sup>b</sup></i></b>						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	46/52 (88,5)	0,7 [0,5; 0,8]	43/65 (66,2)	0,7 [0,7; 2,0]	1,62 [1,052; 2,498] 0,0253	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
PT: Fieber	7/52 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	1/65 (1,5)	NBB [21,5; NBB]	8,41 [1,018; 69,502] 0,0191	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
PT: Schwindel- gefühl	3/52 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	12/65 (18,5)	NBB [20,9; NBB]	0,28 [0,079; 1,007] 0,0378	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
PT: Dyspnoe	7/52 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	18/65 (27,7)	NBB [26,5; NBB]	0,42 [0,172; 1,011] 0,0464	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
PT: Harnwegs- infektion	4/52 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	16/65 (24,6)	NBB [13,3; NBB]	0,25 [0,082; 0,776] 0,0102	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<b><i>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</i></b>						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	38/52 (73,1)	2,8 [0,7; 4,6]	24/65 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	2,29 [1,362; 3,863] 0,0011	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	36/52 (69,2)	2,8 [1,0; 5,6]	24/65 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	2,07 [1,224; 3,512] 0,0049	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	10/52 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	2/52 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	1/65 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [0,134; 20,949] 0,6867	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie<sup>b</sup></b>						
Nicht-Hypersensitivität	33/52 (63,5)	5,2 [2,8; 9,9]	16/65 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	2,80 [1,519; 5,144] 0,0006	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie <sup>c</sup>	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	4,50 [1,247; 16,235] 0,0125	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>c</sup>	13/52 (25,0)	NBB [29,3; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	6,81 [1,506; 30,827] 0,0039	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie<sup>b</sup></b>						
Nicht-Hypersensitivität	30/52 (57,7)	7,4 [2,8; 18,9]	16/65 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	2,38 [1,278; 4,415] 0,0049	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie <sup>c</sup>	11/52 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	3,97 [1,082; 14,558] 0,0259	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>c</sup>	10/52 (19,2)	NBB [29,3; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	4,75 [1,004; 22,495] 0,0303	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<b>Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse</b>						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605] 0,6809	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605] 0,6809	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/52 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	0/52 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 28.09.2022						
b: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.						
c: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

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

### Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt (<sup>2</sup>G-BA, 2023). Verglichen mit der ZVT Carboplatin und Paclitaxel, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab + CP eine bisher noch nicht erreichte und zudem erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem

dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur ZVT.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP um 72 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 71 % (Beurteilung durch BICR) erheblich reduziert (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495];  $p < 0,0001$  bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,29 [0,158; 0,543];  $p < 0,0001$ ). Während für Patientinnen unter einer Therapie mit Placebo + CP ein Progressionsereignis im Median nach 7,7 Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 9,5 Monaten (Beurteilung durch BICR) beobachtet werden konnte, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dostarlimab-Arm noch mehr als 50 % der Patientinnen ohne Krankheitsprogression, sodass die mediane Ereigniszeit für diese Patientinnen noch nicht erreicht wurde.

### ***Progressionsfreies Überleben 2***

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab + CP auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte oder den Tod (Progressionsfreies Überleben 2, Beurteilung durch Prüfarzt), um 63,3 % erheblich reduziert (HR [95 % KI]: 0,37 [0,189; 0,727];  $p = 0,0027$ ). Für das „Progressionsfreie Überleben 2“ konnte unter einer Therapie mit Placebo + CP ein Progressionsereignis im Median nach 22 Monaten beobachtet werden, während zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dostarlimab-Arm noch mehr als 50 % der Patientinnen ohne Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie waren.

### ***Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik***

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, der mittels der validierten EQ-5D-5L VAS erhoben wurde, zeigte sich weder für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung noch für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Auch für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben mittels der Symptomskalen und Einzelsymptomen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

### ***Fazit: Morbidität***

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

Gesundheitszustand und die Krankheitssymptomatik der Patientinnen unter einer Therapie nicht verschlechtern.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Neben den bereits genannten Therapiezielen einer onkologischen Behandlung ist es von entscheidender Bedeutung, dass insbesondere ein Vorteil im Gesamtüberleben nicht zuungunsten der Lebensqualität der Patientinnen durchgesetzt wird. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 genutzt.

#### ***Soziale Funktion***

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,356; 0,938];  $p = 0,0244$ ). Während unter der Behandlung mit Placebo + CP im Median eine erste klinisch relevante Verschlechterung nach 2,8 Monaten auftrat, wurde die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Dostarlimab-Arm erst nach 4,2 Monaten erreicht.

#### ***Rollenfunktion***

Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,352; 0,999];  $p = 0,0450$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung betrug im Dostarlimab-Arm 2,4 Monate zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Im Gegensatz dazu war die entsprechende mediane Zeit im Kontrollarm noch nicht erreicht.

#### ***Sexueller Genuss***

Lediglich für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ (gemessen mittels EORTC QLQ-EN24) konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Nachteil für Patientinnen im Dostarlimab-Arm beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 6,68 [0,772; 57,857];  $p = 0,0474$ ). Die zu beobachtende Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und  $p$ -Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Da das 95 %-Konfidenzintervall den Schwellenwert „1“ umfasst, ist eine Ausmaßbestimmung nicht möglich und die Aussagekraft des Ergebnisses für diese Funktionsskala prinzipiell als geringfügig einzustufen. Darüber hinaus ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patientinnen mit einer verbesserten Bewertung um

mindestens 10 Punkte in beiden Studienarmen gering war (Dostarlimab + CP: 2 vs. Placebo + CP: 5). Zudem muss bei der Interpretation des Ergebnisses für die betreffende Funktionsskala beachtet werden, dass die ergebnisrelevanten Fragen für diese Skala nur von denjenigen Patientinnen beantwortet werden sollten, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Dementsprechend bilden diese Ergebnisse nur einen kleinen Teil der betrachteten Studienpopulation ab. Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

### ***Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### ***Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse***

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

Lediglich für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,362; 3,863];  $p = 0,0011$ ) sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“ (HR [95 %-KI]: 2,07 [1,224; 3,512];  $p = 0,0049$ ) festgestellt werden. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhren im Median nach 2,8 Monaten das erste „Immunvermittelte unerwünschte Ereignis jeglichen Schweregrades“ bzw. ein „Immunvermittelter unerwünschter Ereignis (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“. Im Kontrollarm wurden für beide Gesamtraten die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

#### ***Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sowie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie***

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

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

Für die PTs „Schwindelgefühl“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,079; 1,007];  $p = 0,0378$ ), „Dyspnoe“ (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,172; 1,011];  $p = 0,0464$ ) und „Harnwegsinfektionen“ (HR [95 %-KI]:

0,25 [0,082; 0,776];  $p = 0,0102$ ) konnten dagegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten sowohl für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 2,80 [1,519; 5,144];  $p = 0,0006$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 2,38 [1,278; 4,415];  $p = 0,0049$ ) sowie für die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Endokrinopathie“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,50 [1,247; 16,235];  $p = 0,0125$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 3,97 [1,082; 14,558];  $p = 0,0259$ ) und „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 6,81 [1,506; 30,827];  $p = 0,0039$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 4,75 [1,004; 22,495];  $p = 0,0303$ ) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

### ***Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit***

Die Ergebnisse sind insbesondere unter dem Aspekt zu beurteilen, dass es sich bei Dostarlimab um einen Immuncheckpoint-Inhibitor (siehe Modul 2) handelt. Das Auftreten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse im Rahmen einer Immuntherapie ist bekannt, erwartbar und gut behandelbar. Insgesamt ist hervorzuheben, dass sowohl für die Auswertung der Gesamtraten als auch für die Auswertung nach SOC und PT bzw. Kategorie keine statistisch signifikanten Nachteile zuungunsten von Dostarlimab für schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse festgestellt werden konnten. Die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeichnet sich durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Kontrollarm festgestellt werden. In der Gesamtschau ergibt sich für diese Endpunktkategorie **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.**

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird in der primären Therapiesituation eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel empfohlen (<sup>3</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Durch die Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen nun eine hoch effektive, gut handhabbare und zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel führt zu einem äußerst relevanten Überlebensvorteil und zögert zusätzlich den Krankheitsprogress bei betroffenen Patientinnen deutlich hinaus. Dementsprechend profitieren diese länger von der primär eingesetzten Therapie und benötigen mögliche Folgetherapien zu einem deutlich späteren Zeitpunkt.



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

- Hervorzuheben ist insbesondere der signifikante und klinisch relevante Überlebensvorteil der Patientinnen im Dostarlimab-Arm, der eine erhebliche Überlegenheit zum bisherigen, in der ZVT abgebildeten Versorgungsstandard darstellt. So war das Risiko für Patientinnen im Dostarlimab-Arm zu versterben um 70 % verringert. Während nach 30 Monaten unter einer Therapie mit Placebo + CP nur noch 55,1 % der Patientinnen lebten, waren im Dostarlimab-Arm zum gleichen Zeitpunkt 83,3 % der Patientinnen noch am Leben.
- Zusätzlich war auch ein vergleichbarer Vorteil bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ zu beobachten. Unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP kann somit auch das Fortschreiten der Erkrankung und damit verbundene Folgetherapien maßgeblich verzögert bzw. vermieden werden.
- Beachtlich ist zudem, dass zusätzlich zum Überlebensvorteil und zum Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auch Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden konnten.
- Insgesamt zeigten sich bei einer Therapie mit Dostarlimab + CP keine neuen Sicherheitssignale zusätzlich zum bekannten Sicherheitsprofil von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Neben einigen Vorteilen, die zugunsten von Dostarlimab beobachtet werden konnten, sind die aufgetretenen Nachteile, die vornehmlich für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades und CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) beobachtet werden konnten, therapierenden Ärzten gut bekannt und in der Regel handhabbar.

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel stellt ein neues und innovatives Therapiekonzept für erwachsene Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom dar. In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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 der 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 von Dostarlimab erweitert. Dostarlimab ist, in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, nun bereits zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (<sup>1</sup>GSK, 2023). Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in dieser Patientengruppe.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie 213361 (RUBY) herangezogen, die die relevante Zulassungsstudie darstellt. Die Studie 213361 (RUBY) schließt neben den für das neue Anwendungsgebiet relevanten

Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit einem pMMR/MSS-Status (DNA-Mismatch-Reparatur-Profilizienz/Mikrosatellitenstabilität) ein. Dabei handelt es sich um Patientinnen ohne Defizienz des DNA-Reparatur-Mechanismus und mit einer entsprechenden Mikrosatellitenstabilität. Diese Patientinnen werden durch die Indikationserweiterung nicht erfasst und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Auf die Darstellung von Daten zu dieser Population wird deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung verzichtet.

Um zu ermitteln, ob neben der Zulassungsstudie 213361 (RUBY) noch weitere Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung steht, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß Indikationserweiterung erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention umfasst eine Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Monotherapie mit Dostarlimab. Die Dosierung von Dostarlimab im Zuge der Kombinationstherapie beträgt dabei 500 mg als intravenöse (i. v.) Infusion. Bei der sich anschließenden Monotherapie mit Dostarlimab beträgt die Dosierung 1.000 mg i. v.

### **Vergleichstherapie**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 13.10.2023 folgende ZVT bestimmt (<sup>4</sup>G-BA, 2023):

- Carboplatin und Paclitaxel

### **Endpunkte**

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte wurden von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft und in der pivotalen Studie 213361 (RUBY) erhoben:

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

#### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)

- Gesundheitszustand mittels European Quality of Life Five Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) – Visuelle Analogskala (VAS)
- Krankheitssymptomatik mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen und Einzelsymptome
- Krankheitssymptomatik mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24) – Symptomskalen
- Tumoransprechen mittels Objektiver Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- EORTC QLQ-C30 – Globale Lebensqualität und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
  - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Tödliche unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach SOC und PT:
  - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach Kategorie
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrades
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
- Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

### **Studientyp**

Die Beantwortung der oben genannten Fragestellung erfolgte mittels der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie 213361 (RUBY) (Evidenzstufe Ib), wobei nur die für die Nutzenbewertung relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom herangezogen wurde. Die in 213361 (RUBY) ebenfalls untersuchte Teilpopulation der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, die durch die vorliegende Indikationserweiterung nicht umfasst werden, wird zur Beantwortung der Fragestellung nicht herangezogen. Auf eine zusätzliche Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung wird verzichtet.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Anhand der in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien sollten diejenigen Studien identifiziert werden, die prinzipiell für die Beantwortung der Fragestellung entsprechend des Abschnitts 4.2.1 geeignet sind. Es wurden nur diejenigen Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber kein Ausschlusskriterium erfüllten.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), für die eine systemische Therapie infrage kommt	E1	Patientenpopulation abweichend zu E1	A1
<b>Intervention</b>	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; gemäß Fachinformation entspricht die Dosis von Dostarlimab 500 mg i. v. in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Monotherapie mit Dostarlimab 1000 mg i. v.	E2	Intervention abweichend zu E2	A2
<b>Vergleichstherapie</b>	Carboplatin und Paclitaxel	E3	Vergleichstherapie abweichend zu E3	A3
<b>Endpunkte</b>	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden Ergebnisse berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> </ul>	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen werden berichtet	A4

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>			
<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6
<b>Studienstatus</b>	Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen	E7	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen	A7
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E8	Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review), oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A8
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

### Begründungen für die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Patientenpopulation

Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels laut Fachinformation, die für dieses Dossier relevant ist (<sup>1</sup>GSK, 2023).

Wenn in einer Studie neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patientinnen untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

#### Intervention

Die Anwendung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt gemäß Fachinformation (<sup>1</sup>GSK, 2023).

Das empfohlene Dosierungsschema von Dostarlimab lautet:

Zyklus 1 – 6: Dostarlimab 500 mg i. v. in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Ab Zyklus 7: Dostarlimab 1000 mg i. v.

### **Vergleichstherapie**

Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (<sup>4</sup>G-BA, 2023).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit (<sup>2</sup>G-BA, 2023).

### **Studientyp**

Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (<sup>2</sup>G-BA, 2023).

### **Studiendauer**

Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.

### **Studienstatus**

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

### **Publikationstyp**

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenzberichte, Abstracts und Errata.

## **4.2.3 Informationsbeschaffung**

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

### **4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1



und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dostarlimab wurde am 28.11.2023 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE und MEDLINE durchgeführt.

Die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte über die Suchoberfläche Cochrane Library. Für die Suche in EMBASE wurde die Suchoberfläche Elsevier EMBASE genutzt und für die Suche in MEDLINE die Suchoberfläche PubMed.

Die Suche in jeder Datenbank wurde mittels einer individuell angepassten Suchstrategie unter Verwendung spezifischer Thesauri und Synonyme durchgeführt. Für die Suche in EMBASE und MEDLINE wurde zusätzlich der RCT-Filter nach Wong (<sup>5</sup>Wong, et al., 2006) genutzt. Weitere Einschränkungen erfolgten nicht. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang 4-A1 dargestellt.

Die zur bibliografischen Literaturrecherche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 abgelegt:

- M4A\_COCHRANE\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A\_EMBASE\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A\_MEDLINE\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 in der Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Im Rahmen einer Studienregistersuche wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum bewertenden Wirkstoff gesucht. Die Recherche wurde am 28.11.2023 in den Studienregistern International Clinical Trials Registry der WHO (WHO-ICTRP), ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die zur Studienregistersuche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 abgelegt:

- M4A\_WHO-ICTRP\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 im Studienregister WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A\_ClinicalTrials.gov\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 im Studienregister clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A\_EU-CTR\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 28.11.2023 im Studienregister EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)

Da über die Recherche im CTIS keine Studie zu Dostarlimab identifiziert werden konnte, wurde für dieses Studienregister keine RIS-Datei abgelegt.

Nach Selektion der relevanten Studien wurde zusätzlich das Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien durchsucht.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

---

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 28.11.2023 im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche durchgeführt, um zu gewährleisten, dass alle vorliegenden Informationen zu den bereits identifizierten, im Anwendungsgebiet relevanten Studien berücksichtigt werden. Sofern verfügbar, wurde die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer sowie die interne Nummer des Prüfplans und weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen als Suchbegriffe verwendet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Publikationen, die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden zunächst um Duplikate bereinigt und anschließend anhand ihres Titels und Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Als relevant identifizierte Treffer wurden anschließend auf Volltextebene bewertet. Abweichende Bewertungen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert.

Registereinträge, die im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden, wurden ebenfalls durch zwei Reviewer unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Abweichende Bewertungen wurden auch hier bis zu einer Konsensfindung diskutiert.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgte entsprechend der Anforderungen des G-BA und des IQWiG. Für die Einstufungen der Verzerrungsaspekte wurde die Checkliste in Anhang 4-F genutzt. Die Verzerrungsaspekte werden dabei endpunktübergreifend (auf Studienebene) und endpunktspezifisch eingeschätzt. Als Bewertungsgrundlage wurden die zur Verfügung

stehenden Informationen aus Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan genutzt.

Das Verzerrungspotential einer randomisierten Studie wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein „niedriges“ Verzerrungspotential liegt vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit nicht vorliegt. Die Ergebnisse würden sich bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ nicht verändern.

Eine „hohe“ Verzerrung, liegt dagegen vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ verändern könnten.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurde die Studie 213361 (RUBY) identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Die Darstellung für diese RCT erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements für alle Items in Anhang 4-E.

---

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

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

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

Die Methodik der Studie wird basierend auf dem Studienprotokoll, dem Studienbericht und dem statistischen Analyseplan beschrieben.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im relevanten Anwendungsgebiet basierend auf der Studie 213361 (RUBY) bewertet.

Zur Bewertung wurden ausschließlich Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.1). Für die Wirksamkeitsendpunkte und die patientenberichteten Endpunkte wurde entsprechend die Intention-To-Treat-Population (ITT-Population) herangezogen. Zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Analysis-Set-Population (SAS-Population) genutzt.

Da die Studie 213361 (RUBY) zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen war, wurden die im Dossier dargestellten Auswertungen basierend auf den Ergebnissen des ersten Datenschnitts vom 28.09.2022 durchgeführt. Damit wird die gesamte Evidenz, die zum Zeitpunkt der Einreichung vorliegt, berücksichtigt.



**Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wurden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppe
- Body-Mass-Index (BMI)
- Region
- Ethnie
- Ethnizität
- Eastern Cooperative Group Performance Score (ECOG-PS)
- Histologie bei Erstdiagnose
- Krankheitsgrad bei Erstdiagnose
- FIGO-Stadium bei Erstdiagnose
- Histologie bei letzter Untersuchung
- Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung
- Krankheitsstatus zur Baseline
- Vorangegangene Strahlentherapie des Beckens

Darüber hinaus wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 die Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (Overall ITT-Population; Tabelle 4-11) inklusive des MMR/MSI-Status dargestellt.

Zusätzlich zu den im Dossier dargestellten Baseline-Charakteristika sind dem Studienbericht zu 213361 (RUBY) noch weitere Daten zu entnehmen, auf deren Darstellung im Rahmen der Nutzenbewertung verzichtet wurde.

**Patientenrelevante Endpunkte**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Sicherheit zur Einschätzung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel für die relevante Patientengruppe mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom berichtet. Folgende Endpunkte wurden in der pivotalen Studie 213361 (RUBY) erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben (OS)

***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)
- Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik
  - EQ-5D-5L VAS
  - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome
  - EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen
- Endpunkte zum Tumoransprechen (ergänzend dargestellt)
  - Objektive Ansprechrates (ORR)
  - Dauer des Ansprechens (DOR)
  - Krankheitskontrollrate (DCR)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen

***Sicherheit und Verträglichkeit***

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
  - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Tödliche unerwünschte Ereignisse

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:
  - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT
- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrades
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
- Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

### **Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte**

Die aufgeführten Endpunkte wurden als patientenrelevant angesehen und für die Quantifizierung des Zusatznutzens der Kombination aus Dostarlimab mit Carboplatin und Paclitaxel herangezogen.

Die Endpunkte zu Mortalität, Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts vom 28.09.2022 im Median 22,9 Monate im Dostarlimab-Arm und 19,6 Monate im Kontrollarm beobachtet.

Alle Sicherheitsendpunkte (erhoben anhand der Safety-Population) wurden  $90\pm 7$  Tage über die Behandlungsdauer hinaus beobachtet, wobei die mediane Behandlungsdauer im Dostarlimab-Arm 76,50 Wochen und 31,86 Wochen im Kontrollarm betrug.

Im Folgenden werden Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der verschiedenen Endpunkte näher beschrieben:

#### ***Mortalität: Gesamtüberleben (OS)***

##### *Operationalisierung*

In der pivotalen Studie 213361 (RUBY) stellt das OS einen primären Endpunkt dar und wurde als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes durch jegliche Ursache definiert.

##### *Validität*

Der Endpunkt OS ist objektiv interpretierbar und seine Validität gegeben. Er ist eindeutig und objektiv definiert und messbar.

##### *Patientenrelevanz*

Das OS wird entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als unmittelbar patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des OS einen relevanten therapeutischen Effekt darstellt (<sup>2</sup>G-BA, 2023). Aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunktes, der objektiven Erhebung und guten Messbarkeit sowie seiner Patientenrelevanz stellt das OS meist den wichtigsten Endpunkt in onkologischen Studien dar (<sup>6</sup>Pazdur, 2008). Auch das Committee Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) empfiehlt die Erhebung des OS als primären oder sekundären Endpunkt in onkologischen Studien (<sup>7</sup>EMA, 2019).

#### ***Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)***

##### *Operationalisierung*

In der pivotalen Studie 213361 (RUBY) wurde das **PFS** sowohl durch einen Prüfarzt als auch durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review; BICR) über bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie)

ermittelt und anhand der standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 bewertet (<sup>8</sup>Eisenhauer, et al., 2009). Das durch den Prüfarzt erhobene PFS stellt ebenfalls einen primären Endpunkt der Studie 213361 (RUBY) dar. Operationalisiert wurde das PFS (Prüfarzt; BICR) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer bildgebend ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat) (<sup>8</sup>Eisenhauer, et al., 2009).

Die Beurteilung des **PFS2** erfolgte nur durch einen Prüfarzt über bildgebende Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1. Dieser Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach der ersten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat).

#### *Validität*

Die Endpunkte PFS und PFS2 sind auf Basis bildgebender Verfahren objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien wie den RECIST-Kriterien Version 1.1 evaluierbar.

#### *Patientenrelevanz*

Entsprechend der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) wird das PFS als klinisch relevanter Endpunkt bewertet, insofern eine ausreichend hohe Verlängerung des PFS erzielt wird und eine Beeinträchtigung anderer relevanter Endpunkte ausgeschlossen werden kann. Sie begründet die Patientenrelevanz damit, dass ein dokumentierter Krankheitsprogress im Allgemeinen mit einer Verschlechterung von Symptomen sowie der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht (<sup>7</sup>EMA, 2019). Eine Verlängerung des PFS ist somit als direkt patientenrelevant einzustufen.

Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stuft das PFS neben dem Gesamtüberleben als klinisch relevanten, umfassenden und integrativen Endpunkt ein, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit umfasst (<sup>9</sup>Enzmann, et al., 2013).

Unterstützt wird die Einschätzung der genannten Zulassungsbehörden durch aktuelle wissenschaftlich-medizinische Erkenntnisse der Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (DGHO). Sie sieht eine wesentliche Bedeutung des PFS für onkologische Patienten und behandelnden Ärzte, da es zur Einschätzung der Wirksamkeit der onkologischen Therapie herangezogen werden kann (<sup>10</sup>DGHO, 2013).

#### ***Morbidität: Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik / Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Verwendung standardisierter Fragebögen zur Erfassung des Gesundheitszustands und der Krankheitssymptomatik ist in klinischen Studien weitgehend etabliert. In der Studie 213361 (RUBY) wurde der Gesundheitszustand der Patientinnen mithilfe der Visuellen Analogskala (VAS) des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol erfasst. Die patientenberichtete Krankheitssymptomatik wurde anhand der Symptomskalen und

Einzelsymptome der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-EN24 gemessen. Beide Fragebögen wurden von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-EN24 erfasst. Dazu wurden die jeweiligen Funktionsskalen sowie der durch den QLQ-C30 erhobene globale Gesundheitsstatus genutzt.

Die Fragebögen wurden während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten erhoben. Nach Studienabbruch wurden sie zu den End-of-Treatment (EOT)-Visiten, zum Safety-Follow-up und alle 90 Tage ( $\pm 14$  Tage) während des Survival-Follow-up erhoben.

Entsprechend des derzeit gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 werden im vorliegenden Dossier für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS Analysen dargestellt, die auf einem minimalen Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Minimal Clinical Important Difference [MCID]) von 15 basieren (<sup>11</sup>IQWiG, 2023). Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 ist eine MCID von mindestens 10 Punkten anerkannt und entsprechende Analysen werden dargestellt (<sup>12</sup>Osoba, et al., 1997).

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen der Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Zeitverlauf der einzelnen Symptomskalen, Einzelsymptome und der VAS dargestellt. In diesen Analysen, durchgeführt mit einem Mixed-Effects-Modells für wiederholte Messungen (MMRM) und mittels Area-Under-The-Curve (AUC), und grafische Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für einen patientenberichteten Endpunkt von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon, bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zu End-Of-Treatment (EOT) und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Studienvisiten verwendet (<sup>13</sup>GSK, 2022).

Die MMRM-Analyse verwendet Analysevisiten und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysevisiten als feste Effekte, Baselinewerte als kontinuierliche Kovariate sowie die Interaktion zwischen Baselinewerte und Analysevisiten als festen Effekt. Die AUC-Analyse wird für jeden Patienten mit Hilfe der Trapezregel berechnet und normalisiert, indem die berechnete AUC durch das tatsächliche Zeitintervall (Anzahl der Tage vom Studienbeginn bis zum Tag der letzten Bewertung) dividiert wird.

## EQ-5D-5L VAS

### *Operationalisierung*

Der EQ-5D ist ein nicht-krankheitsspezifischer, generischer Fragebogen zur Messung des Gesundheitsstauts. In der Studie 213361 (RUBY) wurde die Version EQ-5D-5L verwendet.

Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Teilen: Einem deskriptiven System und einer VAS. Für die Nutzenbewertung wird lediglich die VAS für die Auswertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Die Erhebung der EQ-5D-5L VAS erfolgte anhand einer vertikal eingeteilten Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand), auf welcher die Patientin die Frage hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortete.

### *Validität*

Der EQ-5D-Fragebogen ist eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustandes in onkologischen sowie nicht-onkologischen Indikationen. Als solcher wurde er bereits für die deutsche Bevölkerung validiert (<sup>14</sup>Greiner, et al., 2005).

## EORTC QLQ-C30

### *Operationalisierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen mit einer erwiesenen inhaltlichen Validität und psychometrischen Eigenschaften zur Anwendung in klinischen Studien (<sup>15</sup>Aaronson, et al., 1993). In der Studie 213361 (RUBY) wurde die Version 3.0 verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu einzelnen krankheits- oder therapiebedingten Symptomen. Dabei setzt sich der EORTC QLQ-C30 aus neun Symptomskalen, fünf Funktionsskalen und einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus zusammen, die wiederum unterschiedlich viele Items umfassen:

- Symptomskalen: Erschöpfung (drei Items), Schmerzen (zwei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items), Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten (je ein Item)
- Funktionsskalen: körperliche Funktion (fünf Items), Rollenfunktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), kognitive Funktion (zwei Items), soziale Funktion (zwei Items)
- Globaler Gesundheitsstatus (zwei Items).

Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bzw. 1 bis 7 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet. Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Ein hoher Wert auf den Funktionsskalen und auf der allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert auf den Symptomskalen eine bedeutsame Symptomatik oder Probleme darstellt. Hierbei entspricht eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore einer MCID.

Im Rahmen der Bewertung der patientenberichteten Krankheitssymptomatik bzw. des patientenberichteten Gesundheitszustandes wurden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Zur Beurteilung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 genutzt.

### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 wird in der Onkologie sehr häufig zur Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Erkrankten verwendet. Entsprechend wurden seine Validität und Reliabilität für diverse onkologische Indikationen nachgewiesen (<sup>12</sup>Osoba, et al., 1997;<sup>15</sup>Aaronson, et al., 1993;<sup>16</sup>Hjermstad, et al., 1995).

### EORTC QLQ-EN24

#### *Operationalisierung*

Der EORTC QLQ-EN24 ist ein Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30, der spezifisch die Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschreibt. Er besteht aus 24 Fragen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Problemen betroffener Patientinnen. Dabei setzt er sich aus zehn Symptom- und drei Funktionsskalen zusammen:

- Symptomskalen: Lymphödem (2 Items), urologische Beschwerden (5 Items), gastrointestinale Beschwerden (4 Items), eingeschränkte Körperwahrnehmung (2 Items), sexuelle/vaginale Probleme (3 Items), Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel-/Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall, Geschmacksveränderung (je ein Item)
- Funktionsskalen: sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss (je ein Item).

Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Analog zum EORTC QLQ-C30 stellt ein hoher Wert auf den Funktionsskalen eine verbesserte Funktionsfähigkeit dar, wohingegen ein hoher Wert auf den Symptomskalen ein höheres Maß an Symptomen oder Problemen widerspiegelt. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore entspricht einer MCID.

Die Symptomskalen wurden im Rahmen der Krankheitssymptomatik, die Funktionsskalen im Rahmen der gesundheitspezifischen Lebensqualität betrachtet.



### *Validität*

Der EORTC QLQ-EN24 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die Validität und Reliabilität wurden in Studien überprüft und bestätigt (<sup>17</sup>Greimel, et al., 2011; <sup>18</sup>Stukan, et al., 2018).

### EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

#### *Patientenrelevanz*

Ein Ziel onkologischer Therapien ist neben der Senkung der Mortalität und Morbidität der Erhalt, bzw. bestenfalls die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Mithilfe der genannten Fragebögen wird erfasst, wie Patientinnen den Einfluss ihrer Erkrankung und der dadurch indizierten Therapie auf ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität wahrnehmen. Damit sind die benannten Fragebögen als direkt patientenrelevant zu betrachten. Auch das IQWiG sieht die durch die Fragebögen erhobene Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer onkologischen Erkrankung an (<sup>19</sup>IQWiG, 2011).

#### ***Morbidität: Tumoransprechen (ergänzend dargestellt)***

##### *Operationalisierung*

In der Studie 213361 (RUBY) wurde das Tumoransprechen über die Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) sowie die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) erhoben.

Die **ORR** wurde definiert als der Anteil an Patientinnen mit einem kompletten (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR). Patientinnen, für die nach Studienbeginn keine auswertbaren Tumorbefunde vorlagen, wurden als Non-Responder eingestuft.

Die **DCR** wurde definiert als der Anteil an Patientinnen, bei denen zwischen der Randomisierung und der Progression mindestens 35 Tage eine CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), keine CR/keine Progression (Progressive Disease, PD) oder keine messbare Erkrankung als BOR gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt werden konnte.

Die **DOR** wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten nachfolgenden Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 oder des Todes ohne vorherige Krankheitsprogression.

Die Beurteilung der ORR, der DCR sowie der DOR erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BICR gemäß der Definition der RECIST-Kriterien Version 1.1.

### *Validität*

Das Tumoransprechen beschreibt einen direkten, bildgebend darstellbaren Effekt einer Antitumorbehandlung und ist objektiv evaluierbar, sodass seine Validität gegeben ist.

### *Patientenrelevanz*

Die Erhebung des Tumoransprechens stellt in onkologischen Studien eine etablierte Messgröße dar und wird im Rahmen der onkologischen Behandlung als valides Therapieziel betrachtet (<sup>6</sup>Pazdur, 2008). Das Tumoransprechen ist insbesondere für Patientinnen selbst von immenser Bedeutung, da es sowohl Einfluss auf die Symptomatik als auch die individuelle Lebensqualität nehmen kann (<sup>20</sup>Modi, et al., 2002; <sup>21</sup>Shin, et al., 2008). Auch die EMA bewertet das Tumoransprechen bei vielen onkologischen Erkrankungen als relevante Messgröße zur Beurteilung der Anti-Tumoraktivität eines Wirkstoffs (<sup>7</sup>EMA, 2019).

### ***Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse***

#### *Operationalisierung*

In der Studie 213361 (RUBY) wurden sämtliche Nebenwirkungen erfasst, die nach Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum EOT auftraten oder sich verschlechterten. SUEs wurden bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation, bis zum Beginn einer nachfolgenden Antitumortherapie, bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes oder bis zum Tod einer Patientin erfasst (je nachdem, was zuerst eintrat). Sie wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und ihre Schwere durch den Prüfarzt nach allgemein anerkannten Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 eingruppiert.

Es wurden folgende sicherheitsrelevante Endpunkte dargestellt:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
  - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Tödliche unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:
  - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
  - Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT
- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie
  - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie
  - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
- Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
  - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

### *Validität*

In der Studie 213361 (RUBY) wurden die UEs objektiv, kontinuierlich und detailliert nach internationalem Standard der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erfasst, weshalb sie als valide einzustufen sind.

### *Patientenrelevanz*

UEs wirken sich direkt auf den Gesundheitszustand der Patientinnen aus, indem sie beispielsweise zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens und der Lebensqualität führen können. Sie sind deshalb zweifelsfrei als patientenrelevant zu bewerten, was sich u. a. auch in VerFO des G-BA sowie dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG wiederfindet (<sup>2</sup>G-BA, 2023;<sup>11</sup>IQWiG, 2023). Es ist dennoch unerlässlich, die Quantität und Intensität von UEs kritisch in Relation zu dem durch den Wirkstoff erzielbaren klinischen und patientenrelevanten Nutzen zu beurteilen.

## **Statistische Methoden**

### ***Analysepopulationen***

Alle Analysen im vorliegenden Dossier basierend auf der für die Nutzenbewertung relevanten dMMR/MSI-H-Population der Zulassungsstudie 213361 (RUBY).

### ***Source Data Verification***

Wie in Abschnitt 4.2.1 dargestellt, wurden in die Studie 213361 (RUBY) neben Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom eingeschlossen, die nicht für die Nutzenbewertung relevant sind. Um eine korrekte Zuordnung der Patientinnen hinsichtlich ihres MMR (DNA-Mismatch-Reparatur)/MSI (Mikrosatellitenstabilität)-Status zu gewährleisten, wurde ein Quelldatenabgleich der bei der Randomisierung als Stratifizierungsmerkmal angegebenen Daten durchgeführt, der als Source Data Verification bezeichnet wird. Die Durchführung einer Source Data Verification stellt im Rahmen der klinischen Prüfung einen internationalen Standard dar und wird entsprechend der Guideline-for-good-clinical-practice-E6(R2) empfohlen (<sup>22</sup>EMA, 2016). Durch die Source Data Verification wird erreicht, dass fehlerhafte Zuordnungen hinsichtlich des MMR/MSI-Status korrigiert werden und insbesondere keine Verzerrung zugunsten der pMMR/MSS-Population erfolgt.

Aufgrund fehlerhafter Einstufungen wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung wenige Patientinnen bezüglich ihres MMR/MSI-Status in der Studie 213361 (RUBY) falsch klassifiziert. Nach der Durchführung einer Source Data Verification erfolgte daher eine korrigierte Einteilung der Patientinnen bezüglich ihres MMR/MSI-Status (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Einteilung der Patientinnen bezüglich ihres MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach Source Data Verification

Teilpopulation	Einteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung		Einteilung nach Source Data Verification	
	Dostarlimab + Carboplatin/ Paclitaxel	Placebo + Carboplatin/ Paclitaxel	Dostarlimab + Carboplatin/ Paclitaxel	Placebo + Carboplatin/ Paclitaxel
dMMR/MSI-H-Population (relevant für Nutzenbewertung)	60	62	53	65
pMMR/MSS-Population (nicht relevant für Nutzenbewertung)	185	187	192	184
Overall Population (nicht relevant für Nutzenbewertung)	245	249	245	249
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die für den Studienbericht und diese Nutzenbewertung herangezogenen Analysepopulationen wurden basierend auf der Klassifizierung nach Source Data Verification festgelegt.

Um die Auswirkungen der teilweise fehlerhafte Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung auf die Studienergebnisse zu bewerten, wurden posthoc gepaarte Sensitivitätsanalyse für alle Analysen der primären Endpunkte PFS und OS sowie für die sekundären Endpunkte ORR, DCR, DOR und PFS2 basierend auf der gemäß den Angaben bei der Randomisierung klassifizierten dMMR/MSI-H-Population durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Wenn ein Endpunkt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das BICR bewertet wurde, wurde nur die Beurteilung durch den Prüfarzt berücksichtigt.

#### *Intention-To-Treat (ITT)*

Die ITT-Population umfasst alle Patientinnen der dMMR/MSI-H-Population, welche im Rahmen der Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen wurden auch dann entsprechend ihrer zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert, wenn keine Studienbehandlung erfolgte.

Die ITT-Population diene als Basis für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte sowie der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24).

### *Safety-Analysis-Set (SAS)*

Die SAS-Population umfasst alle Patientinnen der dMMR/MSI-H-Population, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Die SAS-Population wurde als Grundlage für die Analysen aller Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit verwendet.

### *Datenschnitte*

Da die Studie 213361 (RUBY) zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen war, wurden die im Dossier dargestellten Auswertungen basierend auf den vorliegenden Daten des ersten, zulassungsbegründenden Datenschnitts vom 28.09.2022 durchgeführt.

### *Darstellung der Analysen*

Die für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modelle und berechneten Effektschätzer werden in der jeweiligen Ereignistabelle in Abschnitt 4.3.1.1 detailliert beschrieben.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

---

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B.  $p$ -Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da mit der Studie 213361 (RUBY) lediglich eine Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel im relevanten Anwendungsgebiet vorliegt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

---

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

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

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

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

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 dargestellt, wurden in der Studie 213361 (RUBY) neben Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom eingeschlossen, die durch die vorliegende Indikationserweiterung nicht umfasst werden. Die vorliegende Nutzenbewertung wird nur basierend auf den Ergebnissen für die dMMR/MSI-H-Population entsprechend der Source Data Verification durchgeführt, die der zulassungsrelevanten Population entspricht.

Basierend auf dem für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt vom 28.09.2022 wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.

#### ***Sensitivitätsanalysen: PFS (Prüfarzt)***

Für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt) wurden insgesamt 4 Sensitivitätsanalysen basierend auf der dMMR/MSI-H-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification durchgeführt. Alle Analysen waren a priori geplant.

Bei der primären Analyse des PFS (Prüfarzt) wurden Patientinnen, die nach zwei oder mehr fehlenden Krankheitsbeurteilungen verstorben sind oder einen Progress hatten, mit dem Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor den fehlenden Beurteilungen zensiert. Mittels der durchgeführten Sensitivitätsanalysen soll die Robustheit der Ergebnisse und der daraus resultierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation bestimmter methodischer Faktoren im Vergleich zur primären Analyse untersucht. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests und der zugehörigen Cox-Regression durchgeführt:

1. Die *Sensitivitätsanalyse 1* erfolgte unter Verwendung einer alternativen Zensierung für folgende Patientinnen: Bei Patientinnen mit Krankheitsprogression oder Tod wurde das Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat) dokumentiert. Dies geschah unabhängig davon, ob die Krankheitsprogression oder der Tod nach mehr als zwei fehlenden Krankheitsbewertungen dokumentiert wurde.
2. Die *Sensitivitätsanalyse 2* erfolgte analog zur Sensitivitätsanalyse 1. Jedoch wurden Behandlungsabbrüche oder der Beginn einer neuen Antitumorthherapie (je nachdem, was später eintrat) berücksichtigt und als Krankheitsprogression für Patientinnen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod gewertet.
3. Die *Sensitivitätsanalyse 3* erfolgte analog zur primären Auswertung. Jedoch basiert die Auswertung auf der Beurteilung des sekundären Endpunkts PFS (BICR).



- Die *Sensitivitätsanalyse 4* erfolgte analog zur primären Auswertung. Jedoch wurde die Klassifizierung des MMR/MSI-Status der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Source Data Verification des electronic Case Report Form (eCRF) als Stratifizierungsfaktor im statistischen Modell verwendet.

Zudem war eine *Sensitivitätsanalyse 5* basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population im Vergleich zur ITT-Population geplant. Aufgrund einer hohen Übereinstimmung zwischen der Per-Protocol-Population und der ITT-Population von über 90 % wurde diese Sensitivitätsanalyse jedoch nicht durchgeführt.

#### ***Zusätzliche gepaarte Sensitivitätsanalysen (posthoc)***

Um den Einfluss der fehlerhaften Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung auf die Analyseergebnisse zu überprüfen, wurden posthoc gepaarte Sensitivitätsanalysen für folgende Endpunkte durchgeführt:

- PFS (Prüfarzt; für die primäre Analyse sowie für die Sensitivitätsanalysen 1-4),
- OS,
- ORR (Prüfarzt),
- DOR (Prüfarzt),
- PFS2,
- PFS (Prüfarzt) von Patientinnen mit einer messbaren Erkrankung (Patientinnen mit einer Zielläsionen),
- PFS (Prüfarzt) von Patientinnen mit einer auswertbaren Erkrankung (Patientinnen mit einer Zielläsion und Patientinnen mit einer Nicht-Zielläsion).

Die Sensitivitätsanalysen der dMMR/MSI-H-Population basierend auf der Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden dabei den für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnissen für die dMMR/MSI-H-Population basierend auf der Klassifizierung nach Source Data Verification gegenübergestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Entsprechend der Verfo des G-BA wurden im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens folgende Subgruppen für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Region (Nordamerika; Europa)
- Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend)

Da das Endometriumkarzinom lediglich bei Frauen auftritt, entfielen Subgruppenanalysen zum Geschlecht.

Aufgrund der Vielzahl an beteiligten Zentren und Ländern wurde stellvertretend für die laut VerFO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Krankheitsschwere wurde anhand des Krankheitsstatus bzw. des Stadiums der Erkrankung zur Baseline abgebildet.

Für die primären Endpunkte OS und PFS (Prüfarzt) waren des Weiteren folgende Subgruppenanalysen für die relevante dMMR/MSI-H-Population a priori geplant:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch; andere)
- Region (Nordamerika; Europa; Westeuropa; Osteuropa)
- Histologie (endometrioid; andere)
- Vorangegangene externe Beckenbestrahlung (ja; nein) nach Source Data Verification-Klassifizierung
- Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) gemäß Source Data Verification-Klassifizierung
- Patientinnen mit “keiner Erkrankung“ zur Baseline

Da basierend auf den a priori durchgeführten Subgruppenanalysen keine Hinweise auf Effektmodifikationen beobachtet werden konnten, wurden diese nur ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 dargestellt.

Alle dargestellten Subgruppenanalysen basieren auf der primären Studiauswertung (Datenschnitt 28.09.2022), welche die Datenbasis für die Analysen dieses Dossiers liefert.

### **Begründung der Wahl der Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen für die posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen**

#### ***Alter*** (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

Der gesetzte Trennpunkt für den Faktor Alter von 65 Jahren ist üblich, um unterschiedliche Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Studienpopulation abschätzen zu können.

#### ***Region*** (Nordamerika; Europa)

Für die Subgruppenanalyse nach Region wurden die Regionen Nordamerika (USA und Kanada) und Europa (entsprechend alle weiteren Regionen inklusive Israel und der Türkei) unterschieden, um unterschiedliche Lebensumstände und Versorgungssituationen der

Patientinnen je nach Region zu berücksichtigen. Die Subgruppe der Patientinnen aus Europa stellt die für die Nutzenbewertung relevante Subgruppe dar.

**Krankheitsstatus zur Baseline** (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) gemäß Source Data Verification-Klassifizierung

Um auszuschließen, dass Dostarlimab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel nur für bestimmte Patientinnen einen Therapieeffekt erzielt, wurde eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsstatus zur Baseline durchgeführt. Dabei wurden alle Status berücksichtigt, die in das neu zugelassene Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

### **Durchführung und Darstellung der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen**

Zur Beurteilung von möglichen Effektmodifikationen wurden im vorliegenden Dossier Subgruppenanalysen nach Alter, Region und Krankheitsstatus zur Baseline für alle analysierten Endpunkte dargestellt. Dabei wurde dem in Abschnitt 4.3.1.3.2 geschilderten Vorgehen gefolgt.

Die Subgruppenanalysen wurden analog zu den a priori geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Die Interaktionstests wurden durch entsprechende Interaktionsterme aus Behandlung und der jeweiligen Subgruppe in den Regressionsmodellen umgesetzt. Bei einem Interaktionsterm mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurde von einem Hinweis auf eine Effektmodifikation zwischen den Subgruppen ausgegangen und die zugehörigen Subgruppenergebnisse sowie Kaplan-Meier-Kurven separat dargestellt. Die Analysen wurden nicht für multiples Testen adjustiert.

Die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests wurden anhand der entsprechenden p-Werte in einer Übersichtstabelle dargestellt. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurden die Ergebnisse für den betroffenen Endpunkt sowie die Subgruppe im Detail dargestellt.

Bei der Beurteilung der zahlreichen Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass diese weder für Studie 213361 (RUBY) prä-spezifiziert waren noch für multiples Testen adjustiert wurden. Entsprechend muss die Aussagekraft dieser Analysen kritisch betrachtet werden. Ungleichgewichte zwischen den Subgruppenkategorien, geringe Stichprobengrößen und die hohe Anzahl statistischer Analysen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines p-Wertes  $< 0,05$  auch im Falle eines zufälligen Ergebnisses. Es sollte daher auch immer die biologische und klinische Plausibilität solcher Ergebnisse bei den Subgruppenanalysen erörtert und berücksichtigt werden.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da mit der Studie 213361 (RUBY) eine direkt vergleichende RCT im Anwendungsgebiet vorliegt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
213361 (RUBY)	Ja	Ja <sup>a</sup>	Laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre (voraussichtlich bis 26.11.2026)  1. Datenschnitt Part 1: 28.09.2022  2. Datenschnitt Part 1: 22.09.2023	Part 1 – Studienarm 1 (Dostarlimab-Arm): Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen; Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre  Part 1 – Studienarm 2 (Kontrollarm): Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen; Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre  Part 2 – Studienarm 3: Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen; Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre + Niraparib 200 mg oder 300 mg p. o. täglich für bis zu 3 Jahre  Part 2 – Studienarm 4:



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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen; Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre + Placebo p. o. täglich für bis zu 3 Jahre  Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur Part 1 der Studie 213361 (RUBY) relevant.
a: Sponsor der Studie 213361 (RUBY) ist TESARO™ - ein vollständiges Tochterunternehmen von GlaxoSmithKline					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-4 ist der 18.12.2023.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 28.11.2023 in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und MEDLINE durchgeführt. Dabei konnten insgesamt 75 Treffer zum zu bewertenden Arzneimittel Dostarlimab identifiziert werden. Nach Ausschluss von 19 Duplikaten wurden die übrigen 56 Treffer zunächst anhand ihres Titels und, wenn vorhanden, Abstracts anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Dabei konnten 45 Treffer ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 11 Treffer wurden anschließend einem Volltextscreening unterzogen. 8 Treffer wurden daraufhin ausgeschlossen und sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-C aufgeführt. Insgesamt konnten 3 Publikationen, die sich alle auf die pivotale Studie 213361 (RUBY) beziehen, als relevant identifiziert werden.

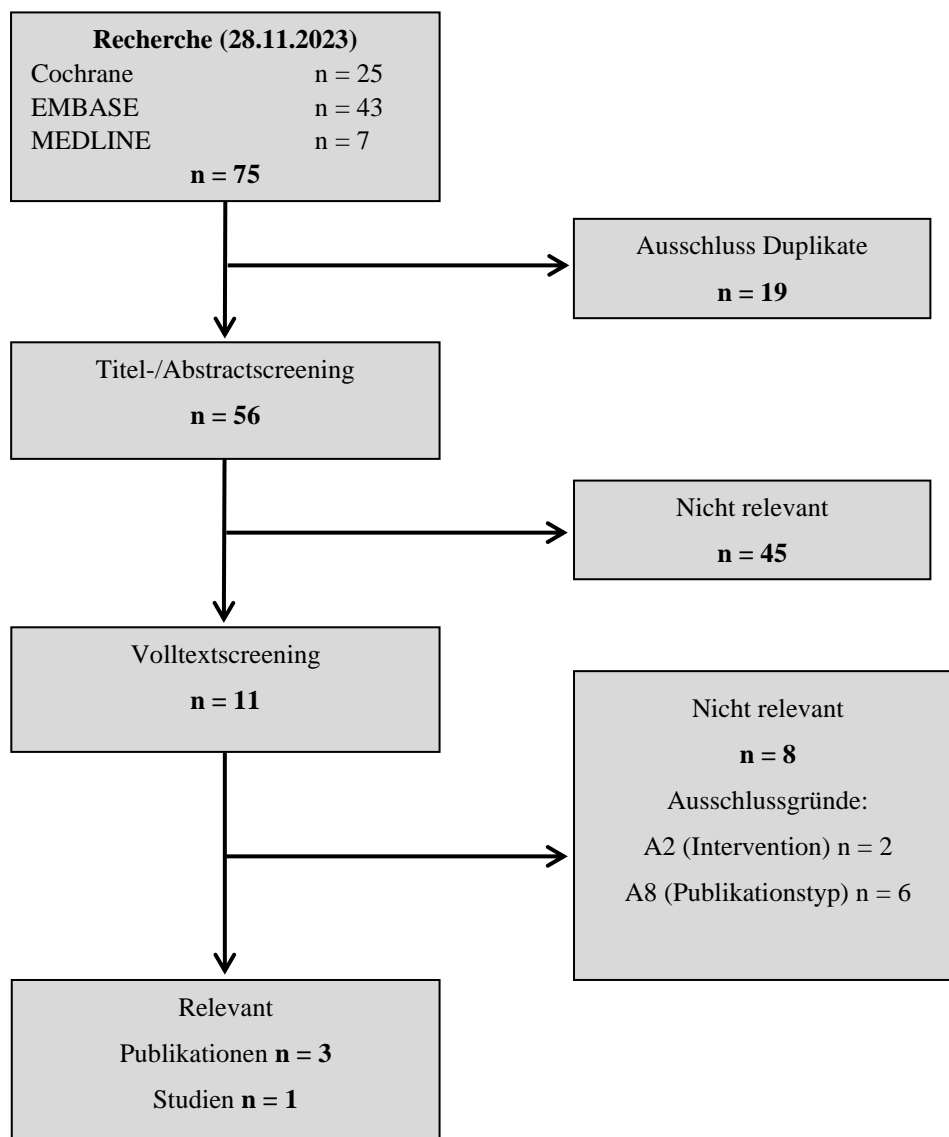


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Studienregistersuche wurde zuletzt am 28.11.2023 in den Datenbanken International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der World Health Organization (WHO-ICTRP), ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Insgesamt wurden 184 Treffer gefunden, die anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft wurden. 181 Treffer konnten ausgeschlossen werden. Die ausgeschlossenen Treffer sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. In jedem der drei Studienregister konnte jeweils 1 Treffer identifiziert werden, der sich auf die pivotale Studie 213361 (RUBY) bezieht.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
213361 (RUBY)	<p><b>WHO-ICTRP:</b> EUCTR2019-001576-11-HU (<sup>23</sup>EU-CTR, 2019)</p> <p><b>ClinicalTrials.gov:</b> NCT03981796 (<sup>24</sup>ClinicalTrials.gov, 2019)</p> <p><b>EU-CTR:</b> 2019-001576-11 (<sup>25</sup>EU-CTR, 2019)</p>	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 bildet den Stand der Studienregistersuche WHO-ICTRP, ClinicalTrials.gov, EU-CTR und CTIS am 28.11.2023 ab.

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

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

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

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

Die pivotale Studie 213361 (RUBY) wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche als für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Daher wurden bei der Suche auf der Internetseite des G-BA am 28.11.2023 folgende Suchbegriffe verwendet, um relevante Einträge zur Studie 213361 (RUBY) zu identifizieren:

- RUBY
- NCT03981796 (NCT-Nummer)
- 2019-001576-11 (EudraCT-Nummer)
- 213361 (interne Studienprotokoll-Nummer)

Identifizierte Einträge wurden auf relevante Informationen im Dossier (Modul 4), in der Nutzenbewertung des IQWiG sowie in den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses überprüft. Dabei konnten keine zusätzlichen relevanten Informationen gefunden werden.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 28.11.2023.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
213361 RUBY	ja	ja	nein	ja ( <sup>26</sup> GSK, 2023)	ja ( <sup>23</sup> EU-CTR, 2019) ( <sup>24</sup> ClinicalTrials.gov, 2019) ( <sup>25</sup> EU-CTR, 2019)	ja ( <sup>24</sup> ClinicalTrials.gov, 2019) ( <sup>27</sup> EU-CTR, 2019) ( <sup>28</sup> Mirza, et al., 2023)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
213361 (RUBY)	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch  Randomisierung 1:1	Erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom  <ul style="list-style-type: none"> <li>mit einem dMMR/MSI-H-Status (nutzenbewertungsrelevante Population)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>mit einem pMMR/MSS-Status</li> </ul>	<b>Part 1 – Gesamt-population (Overall ITT-Population):</b>  Studienarm 1 Dostarlimab + CP; Dostarlimab (N = 245)  Studienarm 2 Placebo + CP; Placebo (N = 249)  <b>Part 1 – Nutzenbewertungsrelevante Population (dMMR ITT-Population):</b>  Studienarm 1 (Dostarlimab-Arm) Dostarlimab + CP; Dostarlimab (N = 53)  Studienarm 2 (Kontrollarm) Placebo + CP; Placebo (N = 65)	<b>Part 1 – Studiendauer:</b>  <i>Screening:</i> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  <i>Behandlung:</i> Fortsetzung bis zu 3 Jahren (nach Absprache zwischen Prüfarzt und Sponsor auch länger möglich) oder bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptable Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Entscheidung des Prüfers oder Tod  <i>Nachbeobachtung:</i> Ein <u>Safety Follow-up</u> sollte 90±7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen.	<b>Studienzentren:</b> Nordamerika (USA, Kanada), Europa (Deutschland, Italien, Niederlande, Dänemark, Norwegen, Finnland, Vereinigtes Königreich, Schweden, Ukraine, Belgien, Polen, Ungarn, Tschechien, Belarus, Griechenland), andere (Türkei, Israel)  <b>Studienzeitraum:</b> 18.07.2019 bis voraussichtlich 26.11.2026	<b>Primäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)</li> <li>Gesamtüberleben</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben (BICR)</li> <li>Progressionsfreies Überleben 2</li> <li>Tumoransprechen (ORR, DCR, DOR)</li> <li>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) und Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)</li> <li>Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>



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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Ein <u>Survival Follow-up</u> erfolgte hinsichtlich des Überlebens bis zum Studienende.</p>		
				<p><i>Datenschnitt:</i> <u>1. Datenschnitt:</u> 28.09.2022 (geplante Interimsanalyse)</p>		
				<p>2. Datenschnitt: 22.09.2023 (geplante Interimsanalyse)</p>		
<p>Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur Part 1 der Studie 213361 (RUBY) relevant, weshalb auf die Darstellung von Part 2 in dieser Tabelle verzichtet wird.</p>						
<p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						
<p>Quellen: (<sup>24</sup>ClinicalTrials.gov, 2019;<sup>26</sup>GSK, 2023)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dostarlimab + CP	Placebo + CP	Weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
213361 (RUBY)	<p><b>Zyklus 1–6:</b> Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen</p> <p><b>Ab Zyklus 7:</b> Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Unterbrechung der Therapie (bis zu 6 Wochen) erlaubt Dosisreduktion für Carboplatin und Paclitaxel erlaubt</p>	<p><b>Zyklus 1–6:</b> Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Q3W für 6 Zyklen</p> <p><b>Ab Zyklus 7:</b> Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Unterbrechung der Therapie (bis zu 6 Wochen) Dosisreduktion erlaubt</p>	<p><u>Begleitmedikation:</u> Sämtliche Begleitmedikationen im Studienverlauf inklusive ihrer generischen Namen, Art der Verabreichung, Datum des Einnahmebeginns und -endes, Dosierung, Indikation und Änderung der Dosierung oder des Schemas mussten im eCRF dokumentiert werden</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen/-therapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere systemische Antitumorthherapie als im Studienprotokoll angegeben oder biologische Therapie</li> <li>• Immuntherapie (nicht spezifiziert)</li> <li>• Chemotherapie (nicht spezifiziert)</li> <li>• Andere Prüfsubstanzen als Dostarlimab/ Placebo, Carboplatin oder Paclitaxel</li> <li>• Antitumorthherapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie) innerhalb von 21 Tagen vor Tag 1 und während der Studienbehandlung</li> <li>• Chirurgische Eingriffe zur Behandlung der untersuchten Erkrankung (z. B. bei Tumorerkrankungen)</li> <li>• Blutprodukte oder Kolonie-stimulierende Faktoren innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis</li> <li>• Prophylaktische Zytokine im ersten Studienzyklus</li> <li>• Systemische Glukokortikoide             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausnahme: Behandlung von irAEs oder bei medizinischer Notwendigkeit nach Ermessen des Prüfarztes bis maximal 24 Stunden vor der nächsten Studiendosis</li> </ul> </li> <li>• Lebend- und bakterielle Impfstoffe</li> </ul>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: ( <sup>26</sup> GSK, 2023; <sup>29</sup> GSK, 2022)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (Overall ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	213361 (RUBY)	
	Dostarlimab + CP (N = 245)	Placebo + CP (N = 249)
<b>Demografische Charakteristika – Overall Population</b>		
<b>MMR/MSI-Status<sup>a</sup>, n (%)</b>	N = 245	N = 249
dMMR/MSI-H	53 (21,6)	65 (26,1)
pMMR/MSS	192 (78,4)	184 (73,9)
<b>Geschlecht, n (%)</b>	N = 245	N = 249
weiblich	245 (100)	249 (100)
<b>Alter (Jahre)</b>	N = 245	N = 249
Mittelwert (SD)	64,0 (9,20)	63,9 (10,14)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 71,0)	65,0 (59,0; 70,0)
Min; Max	41; 81	28; 85
<b>Altersgruppe, n (%)</b>	N = 245	N = 249
< 65	127 (51,8)	114 (45,8)
≥ 65	118 (48,2)	135 (54,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N = 240	N = 246
Mittelwert (SD)	31,99 (8,295)	32,99 (8,888)
Median (Q1; Q3)	30,80 (25,55; 37,10)	32,75 (26,10; 38,70)
Min; Max	17,6; 60,6	17,7; 68,0
<b>Region, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Europa	74 (30,2)	62 (24,9)
Nordamerika	171 (69,8)	187 (75,1)
<b>Ethnie, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Kaukasisch	189 (77,1)	191 (76,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	28 (11,4)	31 (12,4)
Asiatisch	7 (2,9)	8 (3,2)
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,4)	1 (0,4)
Hawaiianer oder Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	0 (0)
Unbekannt	13 (5,3)	8 (3,2)
Nicht berichtet	6 (2,4)	10 (4,0)

Studie	213361 (RUBY)	
	Dostarlimab + CP (N = 245)	Placebo + CP (N = 249)
<b>Gruppe</b>		
<b>Ethnizität, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Hispanisch oder Latino	7 (2,9)	9 (3,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	224 (91,4)	227 (91,2)
Unbekannt	9 (3,7)	6 (2,4)
Nicht berichtet	5 (2,0)	7 (2,8)
<b>Krankheitscharakteristika – Overall Population</b>		
<b>ECOG Performance Score, n (%)</b>	N = 241	N = 246
0	145 (60,2)	160 (65,0)
1	96 (39,8)	86 (35,0)
<b>Histologie bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Karzinoid	25 (10,2)	19 (7,6)
Klarzelliges Adenokarzinom	8 (3,3)	9 (3,6)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	134 (54,7)	136 (54,6)
Gemischtes Karzinom mit $\geq 10$ % Karzinoid, klarzelliger oder seröser Histologie	10 (4,1)	9 (3,6)
Muzinöses Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,4)
Andere	17 (6,9)	21 (8,4)
Seröses Adenokarzinom	50 (20,4)	52 (20,9)
Undifferenziertes Karzinom	1 (0,4)	2 (0,8)
<b>Krankheitsgrad bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Grad 1	49 (20,0)	42 (16,9)
Grad 2	52 (21,2)	56 (22,5)
Grad 3	124 (50,6)	123 (49,4)
Nicht bewertbar	20 (8,2)	28 (11,2)
<b>FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 245	N = 249
I	65 (26,5)	71 (28,5)
II	13 (5,3)	13 (5,2)
III	75 (30,6)	65 (26,1)
IV	72 (29,4)	84 (33,7)
Unbekannt	20 (8,2)	16 (6,4)

Studie	213361 (RUBY)	
	Dostarlimab + CP (N = 245)	Placebo + CP (N = 249)
<b>Histologie bei letzter Untersuchung, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Karzinosarkom	24 (9,8)	22 (8,8)
Klarzelliges Adenokarzinom	8 (3,3)	8 (3,2)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	130 (53,1)	136 (54,6)
Gemischtes Karzinom mit $\geq 10$ % Karzinosarkom, klarzelliger oder seröser Histologie	10 (4,1)	10 (4,0)
Muzinöses Adenokarzinom	0	1 (0,4)
Andere	15 (6,1)	22 (8,8)
Seröses Adenokarzinom	55 (22,4)	48 (19,3)
Undifferenziertes Karzinom	3 (1,2)	2 (0,8)
<b>Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Grad 1	36 (14,7)	32 (12,9)
Grad 2	43 (17,6)	55 (22,1)
Grad 3	137 (55,9)	124 (49,8)
Nicht verfügbar	0 (0)	2 (0,8)
Nicht bewertbar	29 (11,8)	36 (14,5)
<b>Krankheitsstatus zur Baseline, n (%)</b>	N = 245	N = 249
FIGO-Stadium III	45 (18,4)	47 (18,9)
FIGO-Stadium IV	83 (33,9)	83 (33,3)
Rezidivierend	117 (47,8)	119 (47,8)
<b>Charakterisierung der Vorbehandlung – Overall Population</b>		
<b>Vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)</b>	N = 245	N = 249
Vorherige Strahlentherapie für das Endometriumkarzinom erhalten	71 (29,0)	69 (27,7)
Externe Beckenbestrahlung	41 (16,7)	45 (18,1)
Interne Beckenbestrahlung	32 (13,1)	31 (12,4)
Andere	22 (9,0)	19 (7,6)
a: nach Source Data Verification		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 14.1.1.10, Tabelle 14.1.1.15 und Tabelle 14.1.1.17 ( <sup>26</sup> GSK, 2023)		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	213361 (RUBY) <sup>a</sup>	
	Dostarlimab + CP (N = 53)	Placebo + CP (N = 65)
<b>Demografische Charakteristika – ITT-Population</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>	N = 53	N = 65
weiblich	53 (100)	65 (100)
<b>Alter (Jahre)</b>	N = 53	N = 65
Mittelwert (SD)	63,5 (10,05)	63,1 (10,57)
Median (Q1; Q3)	61,0 (58,0; 71,0)	66,0 (56,0; 70,0)
Min; Max	45; 81	39; 85
<b>Altersgruppe, n (%)</b>	N = 53	N = 65
< 65	30 (56,6)	30 (46,2)
≥ 65	23 (43,4)	35 (53,8)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N = 52	N = 65
Mittelwert (SD)	31,28 (8,221)	35,44 (8,925)
Median (Q1; Q3)	30,55 (25,00; 36,45)	35,50 (29,30; 41,60)
Min; Max	20,1; 54,4	17,9; 58,1
<b>Region, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Europa	17 (32,1)	15 (23,1)
Nordamerika	36 (67,9)	50 (76,9)
<b>Ethnie, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Kaukasisch	44 (83,0)	56 (86,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (7,5)	6 (9,2)
Asiatisch	2 (3,8)	0 (0)
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	1 (1,5)
Hawaiianer oder Pazifik-Insulaner	1 (1,9)	0 (0)
Unbekannt	1 (1,9)	1 (1,5)
Nicht berichtet	1 (1,9)	1 (1,5)
<b>Ethnizität, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Hispanisch oder Latino	0 (0)	0 (0)
Nicht Hispanisch oder Latino	50 (94,3)	63 (96,9)

Studie	213361 (RUBY) <sup>a</sup>	
	Dostarlimab + CP (N = 53)	Placebo + CP (N = 65)
Unbekannt	2 (3,8)	0 (0)
Nicht berichtet	1 (1,9)	2 (3,1)
<b>Krankheitscharakteristika – ITT-Population</b>		
<b>ECOG Performance Score, n (%)</b>	N = 52	N = 65
0	28 (53,8)	39 (60,0)
1	24 (46,2)	26 (40,0)
<b>Histologie bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Karzinoid	4 (7,5)	1 (1,5)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	44 (83,0)	56 (86,2)
Gemischtes Karzinom mit $\geq 10$ % Karzinoid, klarzelliger oder seröser Histologie	2 (3,8)	4 (6,2)
Andere	2 (3,8)	3 (4,6)
Seröses Adenokarzinom	1 (1,9)	1 (1,5)
<b>Krankheitsgrad bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Grad 1	16 (30,2)	19 (29,2)
Grad 2	21 (39,6)	22 (33,8)
Grad 3	15 (28,3)	21 (32,3)
Nicht bewertbar	1 (1,9)	3 (4,6)
<b>FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>	N = 53	N = 65
I	18 (34,0)	22 (33,8)
II	3 (5,7)	5 (7,7)
III	14 (26,2)	20 (30,8)
IV	14 (26,2)	15 (23,1)
Unbekannt	4 (7,5)	3 (4,6)
<b>Histologie bei letzter Untersuchung, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Karzinoid	4 (7,5)	2 (3,1)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	45 (84,9)	54 (83,1)
Gemischtes Karzinom mit $\geq 10$ % Karzinoid, klarzelliger oder seröser Histologie	1 (1,9)	4 (6,2)
Andere	3 (5,7)	3 (4,6)

Studie	213361 (RUBY) <sup>a</sup>	
	Dostarlimab + CP (N = 53)	Placebo + CP (N = 65)
Seröses Adenokarzinom	0 (0,0)	1 (1,5)
Undifferenziertes Karzinosarkom	0 (0,0)	1 (1,5)
<b>Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Grad 1	10 (18,9)	16 (24,6)
Grad 2	15 (28,3)	21 (32,3)
Grad 3	21 (39,6)	20 (30,8)
Nicht verfügbar	0 (0)	1 (1,5)
Nicht bewertbar	7 (13,2)	7 (10,8)
<b>Krankheitsstatus zur Baseline, n (%)</b>	N = 53	N = 65
FIGO-Stadium III	10 (18,9)	14 (21,5)
FIGO Stadium IV	16 (30,2)	19 (29,2)
Rezidivierend	27 (50,9)	32 (49,2)
<b>Charakterisierung der Vorbehandlung – ITT-Population</b>		
<b>Vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)</b>	N = 53	N = 65
Vorherige Strahlentherapie für das Endometriumkarzinom erhalten	19 (35,8)	22 (33,8)
Externe Beckenbestrahlung	8 (15,1)	13 (20,0)
Interne Beckenbestrahlung	8 (15,1)	11 (16,9)
Andere	6 (11,3)	8 (12,3)
a: ITT-Population: nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nach Source Data Verification		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 14.1.1.10, Tabelle 14.1.1.15 und Tabelle 14.1.1.17 ( <sup>26</sup> GSK, 2023)		

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



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

### **Studiendesign**

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte die Zulassungsstudie 213361 (RUBY) identifiziert werden.

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, zweiteilige Phase-III-Studie. Die folgende Studienbeschreibung bezieht sich, wie auch das gesamte vorliegende Dossier, ausschließlich auf Part 1 der Studie. Ziel des Part 1 war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Monotherapie mit Dostarlimab *gegenüber* einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo. Part 2 der Studie, welche für das vorliegende Nutzendossier keine Relevanz hat, weist eine andere Intervention im Vergleich zum Part 1 der Studie auf. Part 2 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Niraparib *gegenüber* einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo. Eine Berichterstattung zu Ergebnissen von Part 2 steht bislang aus. Als Studienpopulation wurden erwachsene Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom definiert, wobei sowohl Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz der DNA (dMMR) und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H)-, als auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) und Mikrosatellitenstabilität (MSS) eingeschlossen wurden.

### **Datenschnitte**

Die primäre Studiauswertung für die Nutzenbewertung fand basierend auf den Daten des ersten Datenschnitts vom 28.09.2022 statt. Dieser Datenschnitt wurde a priori als erste Interimsanalyse geplant (siehe Anhang 4-E). Ein weiterer a priori geplanter Datenschnitt für die zweite Interimsanalyse erfolgte am 22.09.2023. Die Ergebnisse dieser Interimsanalyse werden voraussichtlich Q1/2024 vorliegen. Die finale Analyse der gesamten Studie (Part 1 und Part 2) wird für den 26.11.2026 erwartet.

### ***Randomisierung und Stratifizierung***

Insgesamt wurden im Analysezeitraum des ersten Datenschnittes 607 Patientinnen evaluiert. 494 Patientinnen wurden unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) im Verhältnis 1:1 randomisiert. 245 Patientinnen wurden dem Dostarlimab-Arm zugeordnet und 249 Patientinnen dem Kontrollarm.

Die Randomisierung war stratifiziert, wobei folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden:

- MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H; pMMR/MSS)

- Krankheitsstatus (primär FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend)
- Vorherige externe Beckenbestrahlung (ja; nein).

### **Endpunkte**

Primäre Endpunkte der Studie 213361 (RUBY) waren das Progressionsfreie Überleben (PFS) (Prüfarzt) sowie das Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden u. a. das PFS (Blinded Independent Central Review, BICR), PFS2 und Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Dauer des Ansprechens (DOR) (ergänzend dargestellt) erfasst und ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte waren patientenberichtete Endpunkte zur Evaluierung des Gesundheitszustandes, der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels validierter Fragebögen (European Quality of Life Five Dimensions 5 Levels – Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24)) erhoben wurden. Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) überwacht und dokumentiert, der Eastern Cooperative Group Performance Score (ECOG-PS) bestimmt, Vitalparameter gemessen, körperliche Untersuchungen, Elektrokardiogramme und klinische Labortests durchgeführt sowie Begleitmedikationen dokumentiert.

Ausführliche Angaben sind Anhang 4-E zu entnehmen.

### **Behandlungsdauer von Intervention und Vergleichstherapie**

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screening-Phase vor Randomisierung, einer Behandlungsphase, einer Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment, EOT), einem Safety-Follow-up sowie aus einem Survival-Follow-up.

Während der Behandlungsphase wurde die Studienmedikation bestehend aus Dostarlimab 500 mg i. v. oder Placebo i. v., Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. alle 3 Wochen während der ersten 6 Zyklen verabreicht. Ab Zyklus 7 erfolgte eine Verabreichung von 1000 mg Dostarlimab i. v. oder Placebo i. v. alle 6 Wochen für maximal 3 Jahre. Eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus war nach einem Gespräch zwischen dem Sponsor und dem Prüfarzt möglich. Eine vorzeitige Beendigung der Therapie erfolgte bei Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, auf Entscheidung des Prüfarztes oder bei Tod.

Die Beurteilung des Tumors durch bildgebende Verfahren erfolgte ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 25 (Zyklus 8) alle 6 Wochen ( $\pm$  7 Tage), danach alle 9 Wochen ( $\pm$  7 Tage) bis Woche 52 und schließlich alle 12 Wochen ( $\pm$  7 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie. Im Falle des Auftretens einer Krankheitsprogression sollte deren Bestehen 4 bis 6 Wochen nach Erkennen der ersten Krankheitsprogression bestätigt werden. Eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach einem

anfänglichen Nachweis einer Krankheitsprogression war möglich, insofern die Patientinnen klinisch stabil waren (keine Symptome einer klinisch signifikanten Progression einschließlich Verschlechterung der Laborwerte, keine rasche Progression, keine Verschlechterung des ECOG Performance Score, kein progressiver Tumor an anatomisch kritischen Stellen, der eine dringende medizinische Intervention erfordert).

Nach Abbruch der Studientherapie konnten Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Genaue Angaben zu den verabreichten Folgetherapien werden im Studienbericht dargestellt (<sup>26</sup>GSK, 2023).

### ***Studienpopulation***

Die Studienpopulation bildeten erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Dementsprechend wurden in die Studie 213361 (RUBY) nur Patientinnen eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren. Die Patientinnen mussten entweder an einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III bzw. IV erkrankt sein oder von einem Erstrezidiv eines Endometriumkarzinoms betroffen sein, für das nur eine geringe Wahrscheinlichkeit auf Heilung durch eine Bestrahlungstherapie und/oder einen chirurgischen Eingriff bestand. Die Erkrankung musste histologisch oder zytologisch nachgewiesen sein und es musste eine Tumorgewebsprobe zur Verfügung stehen, welche die Testung des MMR/MSI-Status ermöglichte. Die lokale Bestimmung des MMR/MSI-Status erfolgte mittels Immunhistochemie (IHC)-, Next-Generation-Sequencing (NGS)- oder Polymerasekettenreaktion (PCR)-Assays. Es wurden nur Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 0 oder 1 mit einer adäquaten Organfunktion (gemessen z. B. an der vorliegenden Anzahl von Neutrophilen und Thrombozyten, Hämoglobin, Serumkreatinin, Bilirubin) eingeschlossen. Zudem durften die Patientinnen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss noch keine systemische Antitumorthherapie erhalten haben. Ebenso durfte kein hohes medizinisches Risiko durch eine schwerwiegende oder systemische Erkrankung oder aktive Infektion vorliegen. Die Ein- und Ausschlusskriterien stellten sicher, dass die Studienpopulation der Zielpopulation des Labels entsprach.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur Patientinnen relevant, die an einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem dMMR/MSI-H-Status erkrankt waren. Die nachfolgenden Aussagen beziehen sich daher nur auf diese Teilpopulation der Studie 213361 (RUBY).

### ***Patientencharakteristika der nutzenbewertungsrelevanten Population***

Betrachtet man nur die für die Nutzenbewertung relevante ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nach Source Data Verification, so wurden im Dostarlimab-Arm 53 Patientinnen und in Kontrollarm 65 Patientinnen eingeschlossen.

Die Studie 213361 (RUBY) wurde in 108 Studienzentren in 19 Ländern durchgeführt, von denen sich 8 Zentren in Deutschland befanden. Bezüglich der für die Nutzenbewertung relevanten Population mit Endometriumkarzinom mit dMMR-MSI-H-Status befanden sich 3 Studienzentren in Deutschland. Im Dostarlimab-Arm wurden 67,9 % der Patientinnen in

Nordamerika und 32,1 % der Patientinnen in Europa rekrutiert. Im Kontrollarm wurden 76,9 % der Patientinnen in Nordamerika und 23,1 % in Europa rekrutiert. In beiden Studienarmen war die überwiegende Anzahl an Patientinnen kaukasischer Herkunft (Dostarlimab-Arm): 83,0 % vs. Kontrollarm: 86,2 %).

Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das durchschnittliche Alter der Patientinnen im Dostarlimab-Arm 63,5 Jahre und im Kontrollarm 63,1 Jahre, wobei 43,4 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 53,8 % der Patientinnen im Kontrollarm älter als 65 Jahre waren.

Insgesamt können beide Studienarme der relevanten ITT-Population hinsichtlich ihrer demografischen Charakterisierung als ausgeglichen bewertet werden (siehe Tabelle 4-12).

Betrachtet man die Charakteristika, die den Krankheitsstatus der Patientinnen beschreiben, kann ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden. So befanden sich beispielsweise nach Source Data Verification im Dostarlimab-Arm 18,9 % der Patientinnen im FIGO-Stadium III, 30,2 % im FIGO-Stadium IV und 50,9 % der Patientinnen litten an einem rezidivierendem Endometriumkarzinom. Im Kontrollarm wiesen 21,5 % ein FIGO-Stadium III, 29,2 % ein FIGO-Stadium IV und 49,2 % ein rezidivierendes Endometriumkarzinom auf. Auch hinsichtlich des ECOG Performance Score konnten zwischen den Studienarmen keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden. Im Dostarlimab-Arm wurden 53,8 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 0 bewertet und 46,2% der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 1. Im Kontrollarm konnten 60,0 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 0 und 40,0 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 1 bewertet werden.

Auch hinsichtlich der Krankheitscharakteristika können insgesamt für beide Studienarme der relevanten ITT-Population keine Unterschiede beobachtet werden (siehe Tabelle 4-12).

### ***Beobachtungsdauer***

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes betrug die mediane Behandlungsdauer 76,5 Wochen im Dostarlimab-Arm und 31,86 Wochen im Kontrollarm. Die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.09.2023 im Median 22,9 Monate im Dostarlimab-Arm und 19,6 Monate im Kontrollarm beobachtet. Alle Sicherheitsendpunkte (erhoben anhand der Safety-Population) wurden 90±7 Tage über die Behandlungsdauer hinaus beobachtet.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Studienpopulation deckt die geplante Zielpopulation ab. Die Auswahlkriterien der Studie stellten sicher, dass bei den Patientinnen ein primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom vorlag und eine systemische Therapie für die Studienpopulation entsprechend der Zulassung geeignet war. Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden erfüllt und waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Ein hoher Anteil der Patientinnen (85 %) war kaukasischer Herkunft. Die Rekrutierung fand in Nordamerika (73 %) und Europa (27 %) statt. Dadurch wird insgesamt auch der deutsche Versorgungskontext widergespiegelt.

Die in der Studie verwendete Kombination von Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung des Endometriumkarzinoms bildet den derzeit gültigen Therapiestandard entsprechend der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom ab (<sup>3</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Auch die europäische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des Endometriumkarzinoms (<sup>30</sup>Concin, et al., 2021). 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>31</sup>Hikma Farmacêutica, 2020;<sup>32</sup>Bendalis, 2023). Für die alleinige adjuvante Chemotherapie soll entsprechend der S3-Leitlinie Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 6 mg/ml/min i. v. und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. angewendet werden. Entsprechend der europäischen Leitlinie wird eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5–6 mg/ml/min i. v. empfohlen (<sup>30</sup>Concin, et al., 2021). Bezüglich der Paclitaxel-Dosierung treffen die nationale sowie die europäische Leitlinie die gleiche Empfehlung von 175 mg/m<sup>2</sup> (<sup>30</sup>Concin, et al., 2021). In der Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Trastuzumab sowie nach einer vorangegangenen externen Beckenbestrahlung empfiehlt die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom die Verwendung von Carboplatin mit einer AUC 5 mg/ml/min Dosierung. In der Studie 213361 (RUBY) wird sowohl in Kombination mit Dostarlimab im Interventionsarm sowie als alleinige Chemotherapie im Kontrollarm Carboplatin mit einer Dosierung von AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> angewandt. Diese Dosierungen entsprechen den Angaben der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom zum vergleichbaren Therapieschema von Carboplatin plus Paclitaxel in Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Trastuzumab (<sup>3</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Zusätzlich zeigt die aktuelle, derzeit laufende SMARAGD-Studie zur Evaluierung der Versorgungsrealität in Deutschland, dass 62,5 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 mg/ml/min erhielten, wohingegen lediglich 4,2 % der Patientinnen mit Carboplatin in einer Dosierung von AUC 6 mg/ml/min behandelt wurden (<sup>33</sup>ClinicalTrials.gov, 2023). Die Verwendung von Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> in der Studie 213361 (RUBY) entspricht demnach dem deutschen Versorgungsstandard und Behandlungsalltag.

In der Gesamtschau liegen keine Einflussfaktoren vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
213361 (RUBY)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, aktiv-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Randomisierung und Gruppenteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS im Verhältnis 1:1. Sowohl die Patientinnen als auch die Prüfarzte waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Zusätzlich waren das Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten ebenfalls verblindet. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotential der Studie 213361 (RUBY) wird deshalb als insgesamt niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität Gesamt- überleben	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität <sup>c</sup>	Sicherheit/ Verträglichkeit <sup>d</sup>
		Progressions- freies Überleben	Tumor- ansprechen <sup>a</sup>	Krankheits- symptomatik und Gesundheits- zustand <sup>b</sup>		
213361 (RUBY)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand ORR, DOR, DCR						
b: Anhand der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24						
c: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24						
d: Anhand UEs, irAEs und IRRs						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw.



validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patientinnen, Prüfarzte sowie das Studienpersonal über den gesamten Zeitraum verblindet waren. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde auf Basis der ITT-Population analysiert, wobei alle Patientinnen in die Analysen eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten oder nicht. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Gesamt- überleben</b>	53	7 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	65	24 (36,9)	NBB [23,2; NBB]	<b>0,30</b> [0,127; 0,699]	<b>0,0033</b>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1102 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel war das Risiko unter Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel um 70 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,30 [0,127; 0,699]; p = 0,0033). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren 13,2 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 36,9 % der Patientinnen im Kontrollarm verstorben. Insgesamt führte somit die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zu einem erheblichen Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Kaplan-Meier-Rate für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	Überlebensrate (%) <sup>c</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Überlebensrate (%) <sup>c</sup> [95 %-KI]
Überlebensrate nach 6 Monaten	53	92,1 [80,2; 97,0]	65	90,8 [80,6; 95,7]
Überlebensrate nach 9 Monaten	53	90,1 [77,8; 95,7]	65	84,5 [73,1; 91,4]
Überlebensrate nach 12 Monaten	53	90,1 [77,8; 95,7]	65	79,6 [67,5; 87,6]
Überlebensrate nach 18 Monaten	53	90,1 [77,8; 95,7]	65	69,6 [56,5; 79,4]
Überlebensrate nach 24 Monaten	53	83,3 [66,8; 92,0]	65	58,7 [43,4; 71,2]
Überlebensrate nach 30 Monaten	53	83,3 [66,8; 92,0]	65	55,1 [39,1; 68,4]
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom				
c: Kaplan-Meier-Schätzer für ausgewählte Zeitpunkte				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quellen: Tabelle 2.1102 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)				

Der Anteil überlebender Patientinnen lag unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bis zum Monat 18 über 90,0 % (Monat 6: 92,1%; Monat 9/12/18: 90,1 %). Für die Monate 24 und 30 konnte im Dostarlimab-Arm eine Überlebensrate von 83,3 % beobachtet werden. Im Gegensatz dazu lag bei Patientinnen, die mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, lediglich bis zum Monat 6 die Überlebensrate über 90,0 % (Monat 6: 90,8 %). Danach konnte eine kontinuierliche Reduktion der Überlebensrate beobachtet werden, wobei für Monat 30 eine Überlebensrate von lediglich 55,1 % beobachtet werden konnte.

Der Anteil an Überlebenden war zu jedem evaluierten Zeitpunkt im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-18).

In Abbildung 4-2 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

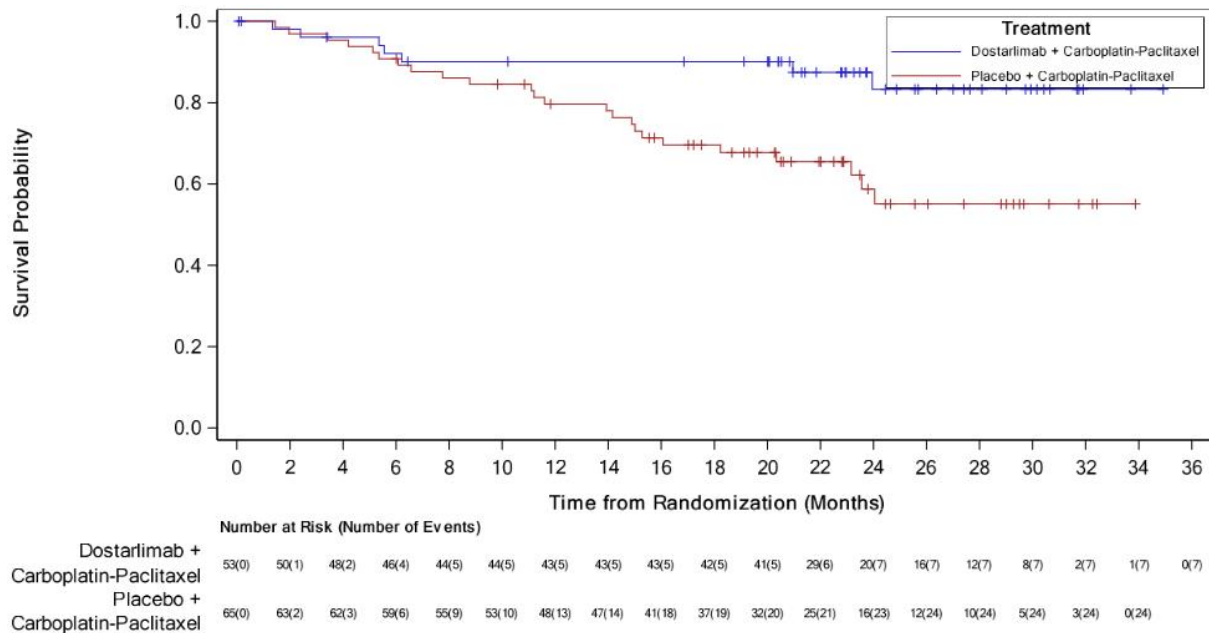


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***Zusätzliche Sensitivitätsanalyse (posthoc)***

Für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde posthoc eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die den Einfluss der Klassifikation des MMR/MHI-Status der Patientinnen nach Source Data Verification auf die ITT-Population überprüfte. Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, erfolgte aufgrund der Source Data Verification für wenige Patientinnen eine Korrektur des MMR/MSI-Status aufgrund einer fehlerhaften Einstufung zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MHI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung im Vergleich zur Analyse der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MHI-Status nach Source Data Verification zeigte hinsichtlich des primären Endpunktes „Gesamtüberleben“, dass kein relevanter Einfluss durch die Source Data Verification auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ festgestellt werden konnte (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Gesamtüberleben“

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=60 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=62 <sup>b</sup>	Dostarlimab + CP N=53 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=65 <sup>b</sup>
	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	
<b>Gesamtüberleben</b>	0,29 [0,129; 0,644]		0,30 [0,127; 0,699]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom				
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 2.1102 und Tabelle 14.2.1.27 ( <sup>26</sup> GSK, 2023; <sup>34</sup> GSK, 2023)				

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT****4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
213361 (RUBY)	<p>Das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS) wurde durch zwei verschiedene Bewertungsverfahren beurteilt. Das PFS beurteilt durch einen Prüfarzt war ein primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie, während das PFS beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) einen sekundären Endpunkt darstellte. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache ohne vorherige Progression, basierend auf dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der Analyse zensiert.</p> <p>Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstarben und eine neue Antitumorthérapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der neuen Antitumorthérapie zensiert.</p> <p>Patientinnen, die nach zwei oder mehr verpassten Krankheitsbewertungen eine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den versäumten Bewertungen zensiert.</p> <p>Patientinnen, die keine durchgeführte Baseline-Krankheitsbewertung hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert, außer sie verstarben innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung, dann wurde der Tod als Ereignis mit dem Datum des Todes gewertet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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



Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)						
PFS (Prüfarzt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war in der Studie 213361 (RUBY) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer über Bildgebung ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat) definiert. Das „Progressionsfreie Überleben“ wurde dabei sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein BICR beurteilt. Die Beurteilung erfolgte dabei anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und sowohl durch Prüfarzt als auch durch das BICR anhand objektiver Kriterien beurteilt. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>PFS (Prüfarzt)<sup>g</sup></b>	53	19 (35,8)	NBB [11,8; NBB]	65	47 (72,3)	7,7 [5,6; 9,7]	<b>0,28</b> [0,162; 0,495]	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>PFS (BICR)<sup>g</sup></b>	53	16 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	65	37 (56,9)	9,5 [7,0; 11,7]	<b>0,29</b> [0,158; 0,543]	<b>&lt; 0,0001</b>

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Patientinnen mit Progression oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat)

d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus

f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus

g: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt und ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1-definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: Tabelle 2.0102 und Tabelle 2.0602 (<sup>34</sup>GSK, 2023)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ war neben dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ primärer Endpunkt der Studie 213361 (RUBY). Eine Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel war im Vergleich zur Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495];  $p < 0,0001$ ); PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,29 [0,158; 0,543];  $p < 0,0001$ ). Unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel konnte das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben um 72 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 71 % (PFS (BICR)) reduziert werden. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts hatten 35,8 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 30,2 % (PFS (BICR)) der Patientinnen im Dostarlimab-Arm einen Krankheitsprogress oder waren verstorben. Dagegen hatten 72,3 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 56,9 % (PFS (BICR)) der Patientinnen im Kontrollarm einen Krankheitsprogress oder waren verstorben, wobei die jeweiligen Ereignisse im Median nach 7,7 Monaten (PFS (Prüfarzt)) bzw. 9,5 Monaten (PFS (BICR)) beobachtet werden konnten.

In Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ dargestellt.

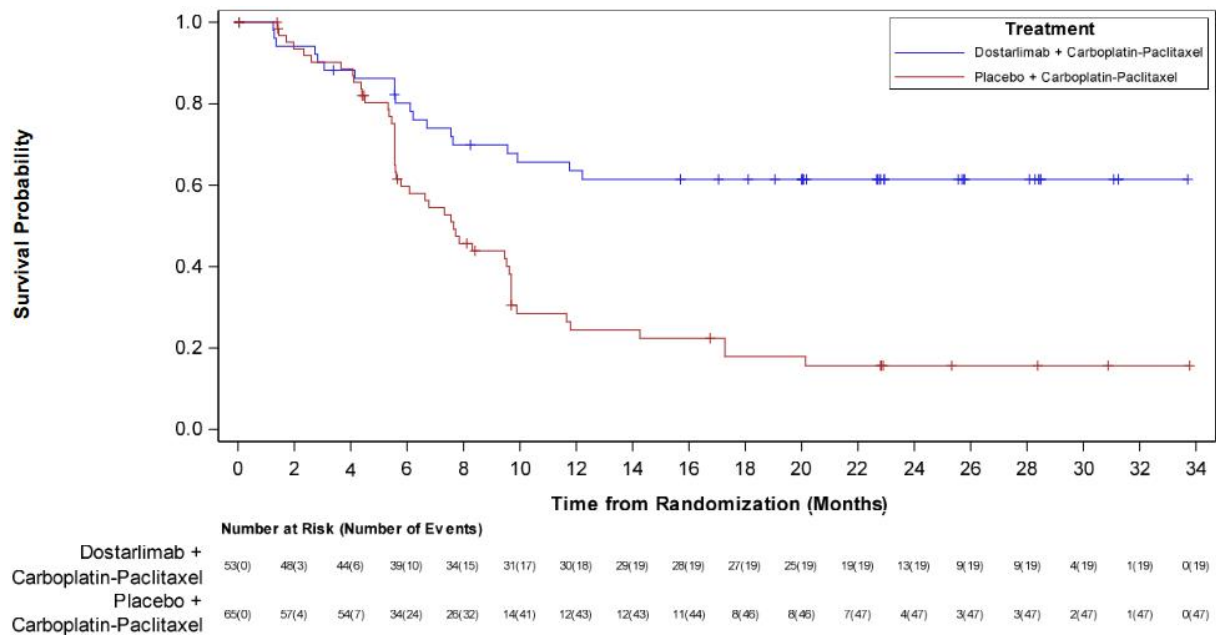


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

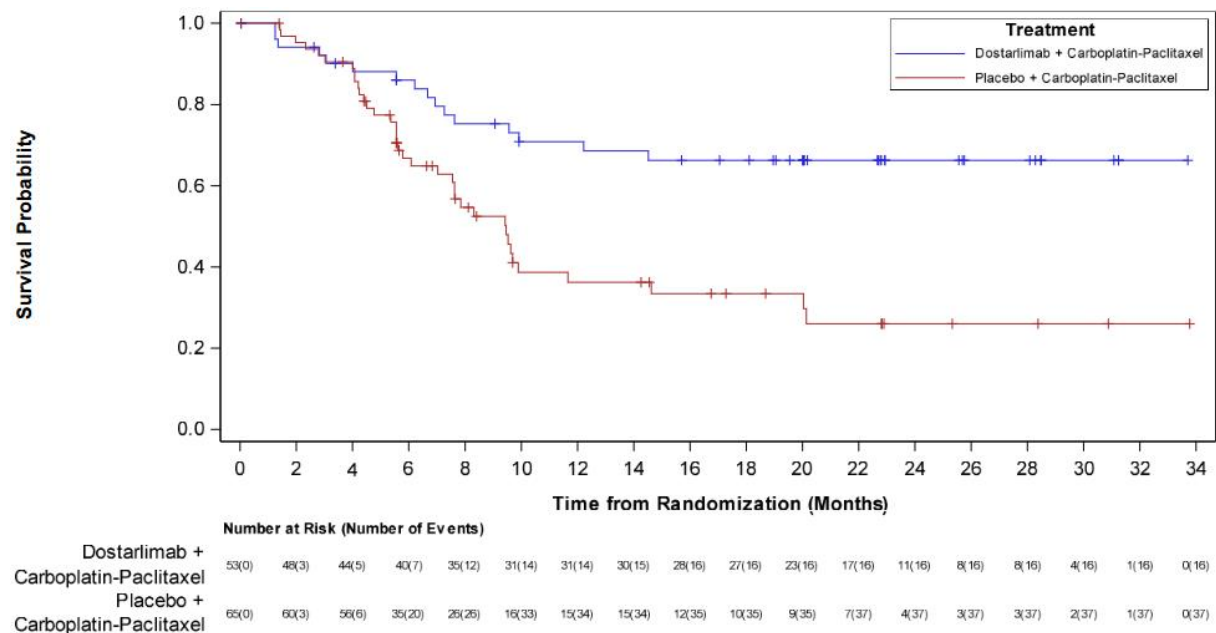


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Sensitivitätsanalysen (a priori)**

Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ wurden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse mehrere Sensitivitätsanalysen a priori geplant und durchgeführt. Insgesamt waren fünf Sensitivitätsanalysen geplant, von denen vier durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Bei den Sensitivitätsanalysen 1 und 2 wurden alternative Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS verwendet. Bei der Sensitivitätsanalyse 3 wurde die Bewertung durch ein BICR für den Endpunkt PFS verwendet. Sensitivitätsanalyse 4 diente zur Überprüfung des Einflusses der Source Data Verification auf die Stratifizierungsfaktoren, indem die Stratifizierungsfaktoren basierend auf der Source Data Verification in die Analysenmodelle einbezogen wurden.

Alle a priori geplanten Sensitivitätsanalysen erfolgten basierend auf der dMMR/MSI-H-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification.

Die Sensitivitätsanalysen zeigten hinsichtlich des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495]), dass kein relevanter Einfluss durch die untersuchten Faktoren (Zensierungsregeln, Beurteilung des Endpunkts durch ein BICR, Verwendung der Stratifizierungsfaktoren basierend auf der Source Data Verification) festgestellt werden konnte

Tabelle 4-23: A priori geplante Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalysen ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=53 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=65 <sup>b</sup>
	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	
PFS <sup>d</sup> Primäre Analyse	0,28 [0,162; 0,495]	
PFS <sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 1	0,27 [0,156; 0,472]	
PFS <sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 2	0,38 [0,239; 0,619]	
PFS <sup>e</sup> Sensitivitätsanalyse 3	0,29 [0,158; 0,543]	
PFS <sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 4	0,30 [0,169; 0,514]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022		
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus		
d: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression		
e: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

<b>Studie: 213361 (RUBY)<sup>a</sup></b> <b>Sensitivitätsanalyse</b>	<b>Sensitivitätsanalysen</b>	
	<b>ITT-Population</b>	
	<b>MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification</b>	
	<b>Dostarlimab + CP</b> N=53 <sup>b</sup>	<b>Placebo + CP</b> N=65 <sup>b</sup>
Quelle: Tabelle 14.2.1.1, Tabelle 14.2.1.2, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.4 und Tabelle 14.2.1.5 ( <sup>26</sup> GSK, 2023)		

### **Zusätzliche gepaarte Sensitivitätsanalysen (posthoc)**

Um den Einfluss der fehlerhaften Klassifikation des MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung auf die Analyseergebnisse zu überprüfen, wurden posthoc gepaarte Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt) und den dazugehörigen a priori geplanten Sensitivitätsanalysen 1 – 4 durchgeführt.

Die Sensitivitätsanalysen wurden dabei basierend auf der dMMR/MSI-H-Population zum Zeitpunkt der Randomisierung durchgeführt und den für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnissen für die dMMR/MSI-H-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification gegenübergestellt.

Die gepaarten Sensitivitätsanalysen zeigten hinsichtlich des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495]) und den dazugehörigen Sensitivitätsanalysen 1 – 4, dass durch die fehlerhafte Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse festgestellt werden konnte.

Tabelle 4-24: Gepaarte Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“

<b>Studie: 213361 (RUBY)<sup>a</sup></b> <b>Gepaarte</b> <b>Sensitivitätsanalyse</b>	<b>Sensitivitätsanalyse</b>		<b>Primäre Analyse</b>	
	<b>ITT-Population</b>		<b>ITT-Population</b>	
	<b>MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>		<b>MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification</b>	
	<b>Dostarlimab + CP</b> N=60 <sup>b</sup>	<b>Placebo + CP</b> N=62 <sup>b</sup>	<b>Dostarlimab + CP</b> N=53 <sup>b</sup>	<b>Placebo + CP</b> N=65 <sup>b</sup>
	<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>		<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	
<b>PFS<sup>d</sup> Primäre Analyse</b>	0,29 [0,172; 0,497]		0,28 [0,162; 0,495]	
<b>PFS<sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 1</b>	0,28 [0,167; 0,476]		0,27 [0,156; 0,472]	
<b>PFS<sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 2</b>	0,44 [0,280; 0,678]		0,38 [0,239; 0,619]	
<b>PFS<sup>e</sup> Sensitivitätsanalyse 3</b>	0,33 [0,181; 0,587]		0,29 [0,158; 0,543]	
<b>PFS<sup>d</sup> Sensitivitätsanalyse 4</b>	0,30 [0,177; 0,510]		0,30 [0,169; 0,514]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom				

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Gepaarte Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=60 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=62 <sup>b</sup>	Dostarlimab + CP N=53 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=65 <sup>b</sup>
	c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus d: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression e: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 14.2.1.1, Tabelle 14.2.1.2, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.4, Tabelle 14.2.1.5, Tabelle 14.2.1.20, Tabelle 14.2.1.21, Tabelle 14.2.1.22, Tabelle 14.2.1.23 und Tabelle 14.2.1.24 <sup>(26)</sup> GSK, 2023)				

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 2“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	<p>Das „Progressionsfreie Überleben 2“ (PFS2) beurteilt durch einen Prüfarzt war ein sekundärer Wirksamkeitseindpunkt in der Studie. Das PFS2 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafische Darstellung und die Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ war in der Studie 213361 (RUBY) als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach Beginn der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat) definiert. Der Endpunkt wurde dabei durch den Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression beurteilt. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und durch den Prüfarzt anhand objektiver Kriterien beurteilt. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ wurde auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup>	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>PFS2 (Prüfarzt)<sup>g</sup></b>	53	12 (22,6)	NBB [NBB; NBB]	65	32 (49,2)	22,0 [13,4; NBB]	<b>0,37</b> [0,189; 0,727]	<b>0,0027</b>
<p>a: Datenschnitt vom 28.09.2022</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom</p> <p>c: Patientinnen mit Progression nach der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat)</p> <p>d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus</p> <p>f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.</p> <p>g: Die Beurteilung des PFS2 erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression.</p>								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.3602 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								



Die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel war im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des „Progressionsfreien Überlebens 2“ verbunden (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,189; 0,727];  $p = 0,0027$ ). Damit war das Risiko für Patientinnen einen zweiten Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben im Dostarlimab-Arm um 63 % geringer als im Kontrollarm. 22,6 % der Patientinnen hatten unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein Ereignis. Unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel konnte bei 49,2 % der Patientinnen ein Ereignis beobachtet werden.

In Abbildung 4-5 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ dargestellt.

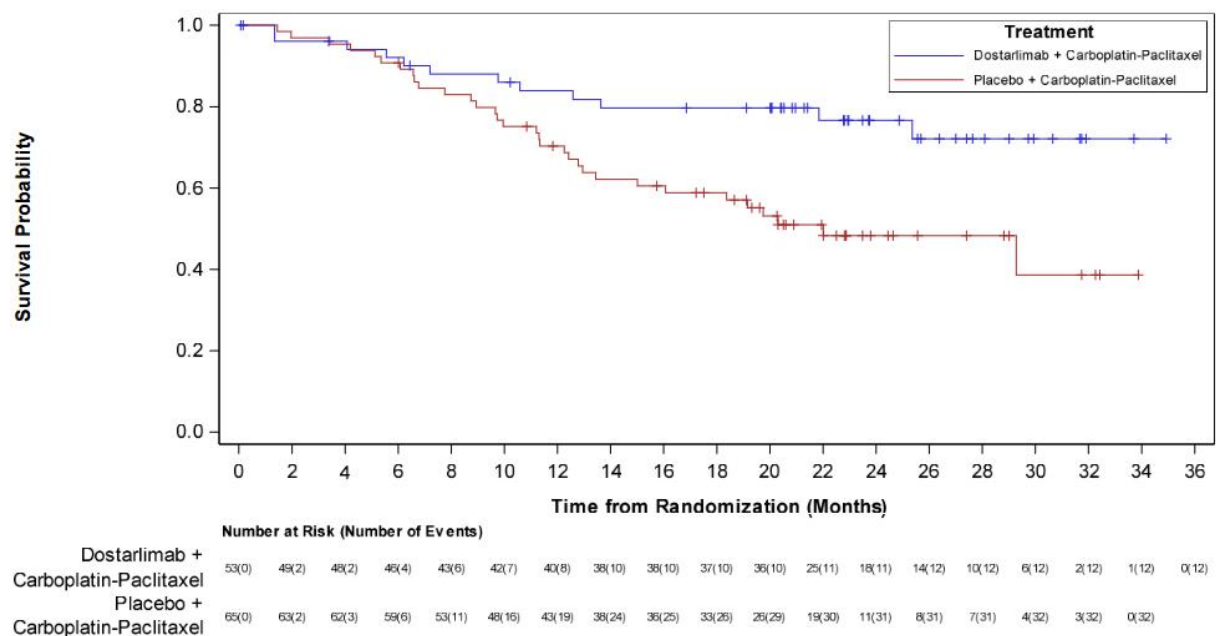


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### **Zusätzliche Sensitivitätsanalyse (posthoc)**

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ wurde posthoc eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die den Einfluss der Klassifikation des MMR/MHI-Status der Patientinnen nach Source Data Verification auf die ITT-Population überprüfte. Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, erfolgte aufgrund der Source Data Verification für wenige Patientinnen eine Korrektur des MMR/MSI-Status aufgrund einer fehlerhaften Einstufung zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MHI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung im Vergleich zur Analyse der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MHI-Status nach Source Data Verification zeigte hinsichtlich des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“, dass kein relevanter Einfluss durch die Source Data Verification auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ festgestellt werden konnte (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=60 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=62 <sup>b</sup>	Dostarlimab + CP N=53 <sup>b</sup>	Placebo + CP N=65 <sup>b</sup>
	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	
<b>PFS2</b>	0,42 [0,229; 0,789]		0,37 [0,189; 0,727]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom				
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 14.2.1.36 und Tabelle 14.2.1.39 (26GSK, 2023)				

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.2.3 Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik – RCT**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	<p>Die Erhebung von Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik war ein sekundärer Endpunkt der Studie.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde die Visuelle Analogskala (VAS) des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol herangezogen. Der EQ-5D-5L VAS ist ein nicht-krankheitsspezifischer, generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Der EQ-5D-5L umfasst die fünf Dimensionen Mobilität, Selbstständigkeit, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden und Angst/ Depression. Die Erhebung der VAS erfolgte anhand einer vertikal eingeteilten Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand), auf welcher die Patientin die Frage hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortete. Hierbei entspricht eine Veränderung von mindestens 15 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore einer Minimal Clinically Important Difference (MCID).</p> <p><b>Krankheitssymptomatik</b></p> <p>Zur Bewertung der patientenberichteten Symptomatik bzw. des patientenberichteten Gesundheitszustandes wurden die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> besteht aus 30 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität sowie zu einzelnen krankheits- oder therapiebedingten Symptomen. Dabei setzt sich der EORTC QLQ-C30 aus fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), sechs Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) sowie einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus zusammen.</p> <p>Die einzelnen Items der Symptomskalen und Einzelsymptome werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Hohe Werte für die Symptomskalen oder die Einzelsymptome sind mit einer ausgeprägteren bzw. bedeutsameren Symptomatik oder Problemen assoziiert, hohe Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-Skala mit einer besseren Funktionsfähigkeit oder einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierbei entspricht eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore einer MCID.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-EN24</u> ist ein Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30, der spezifisch die Symptome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschreibt. Er besteht aus 24 Fragen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Problemen betroffener Patientinnen. Dabei setzt er sich aus zehn Symptomskalen (Lymphödem, urologische Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, eingeschränkte Körperwahrnehmung, sexuelle/vaginale Probleme, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel- und Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall, Geschmacksveränderung) und drei Funktionsskalen (sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss) zusammen.</p> <p>Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Analog zum EORTC QLQ-C30 stellt ein hoher Wert auf den Symptomskalen ein höheres Maß an Symptomen oder Problemen und ein hoher Wert auf den</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Funktionsskalen eine bessere Funktionsfähigkeit oder eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore entspricht einer MCID.</p> <p>Die Datenerhebung aller drei Fragebögen erfolgte während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten (Baseline, jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für sechs Zyklen und nachfolgend jeweils an Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus). Nach Behandlungsabbruch wurden sie zu den End-of-Treatment (EOT)-Visiten, zum Safety-Follow-up und alle 90 Tage (<math>\pm 14</math> Tage) während des Survival-Follow-up erhoben.</p> <p>Für alle Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p><b>Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung:</b></p> <p>Zeit von Randomisierung bis zur ersten Veränderung um <math>\geq 15</math> Punkte (EQ-5D-5L VAS) bzw. um <math>\geq 10</math> Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24).</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit erster klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um <math>\geq 15</math> Punkte, des EORTC QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um <math>\geq 10</math> Punkte angegeben.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p> <p><b>Ergänzende Analyse: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung:</b></p> <p>Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der Periode der dauerhaften Verschlechterung/Verbesserung, wobei die dauerhafte Verschlechterung/Verbesserung folgende Kriterien erfüllen muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es muss eine klinisch relevante Veränderung zum Ausgangswert vorliegen (Veränderung um <math>\geq 15</math> Punkte bei EQ-5D-5L VAS bzw. um <math>\geq 10</math> Punkte bei EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) UND</li> <li>• Kein Unterschreiten der klinisch relevanten Veränderung bei folgenden Bewertungszeitpunkten UND</li> <li>• Mindestens drei Bewertungen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung</li> </ul> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit dauerhafter klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um <math>\geq 15</math> Punkte, des EORTC QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um <math>\geq 10</math> Punkte angegeben.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b><i>Ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf</i></b></p> <p>In diese Analysen und grafische Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für ein PRO von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zu EOT und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden dann diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Visiten verwendet.</p> <p><b><i>MMRM (Mixed-Model-For-Repeated-Measurements)</i></b></p> <p>Ergänzend wurden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung, berechnet auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]), durchgeführt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Difference eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet.</p> <p>Die vollständigen Analyseergebnisse und grafischen Darstellungen zum Verlauf der MMRM-Analysen über den Beobachtungszeitraum sind in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><b><i>Deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf</i></b></p> <p>Weiter wird eine Auswertung über die Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen, Einzelsymptome und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Item der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die Daten und Darstellungen beziehen sich auf die Veränderung zur Baseline und somit auf die Anzahl an Patientinnen, für die zum Zeitpunkt der Baseline und dem entsprechenden Zeitfenster Daten zur Verfügung standen. In Anhang 4-G finden sich zusätzlich Daten für die gesamte Anzahl der Patientinnen, für die Daten für das entsprechende Zeitfenster zur Verfügung standen, unabhängig von der Baseline.</p> <p><b><i>AUC (Area-Under-The-Curve)</i></b></p> <p>Ergänzend wurde die AUC (Area under the curve) für die jeweiligen Fragebögen für jede Patientin unter Verwendung der Trapezregel berechnet und durch Division der berechneten AUC durch das tatsächliche Zeitintervall (Anzahl der Tage vom Studienbeginn bis zum Tag der letzten Bewertung einschließlich der Sicherheits- und Überlebensnachbeobachtungsphase) normalisiert. Die AUC wurden, unter Verwendung eines ANCOVA-Modells, ergänzend ausgewertet und sind in Anhang 4-G dargestellt.</p>
	Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>213361 (RUBY)</b>						
EQ-5D-5L VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-EN24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ wurden mittels der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Patientinnen, von denen eine Beantwortung der Fragebögen erwartet wurde (Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren), lagen für den EQ-5D-5L VAS mit 77,8 % (EOT) bis 100 % und den EORTC QLQ-C30 mit 76,9 % (EOT) bis 100 % in beiden Studienarmen durchgängig über 70 %. Für den EORTC QLQ-EN24 lagen diese Rücklaufquoten zwischen 76,9 % (EOT) und 100 %. Fragen zum EORTC QLQ-EN24 Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Diese Fragen wurden zu Baseline von 18,6 % der Patientinnen der gesamten ITT-Population beantwortet. Für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte wurde die Rücklaufquote basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Rücklaufquoten für das Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ lagen zwischen 33,3 % (EOT) und 100 %.

Zwischen den beiden Studienarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den Rücklaufquoten. Die erhobenen Daten können dementsprechend als aussagekräftig und bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde somit ebenfalls adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ als niedrig bewertet.

Die detaillierten Rücklaufquoten sind in Anhang 4-G für alle ausgewerteten Skalen und Items dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>								
EQ-5D-5L VAS	53	14 (26,4)	NBB [NBB; NBB]	65	28 (43,1)	16,3 [4,2; NBB]	0,56 [0,292; 1,082]	0,0799
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
Erschöpfung	53	40 (75,5)	2,3 [1,6; 4,0]	65	49 (75,4)	1,4 [1,0; 2,8]	0,89 [0,580; 1,357]	0,5773
Übelkeit und Erbrechen	53	35 (66,0)	5,8 [2,8; 14,9]	65	40 (61,5)	4,5 [2,6; 11,3]	0,89 [0,554; 1,425]	0,6176
Schmerzen	53	30 (56,6)	11,5 [2,8; 27,1]	65	46 (70,8)	3,3 [2,2; 4,9]	0,63 [0,391; 1,018]	0,0528
Dyspnoe	53	35 (66,0)	4,4 [2,6; 17,7]	65	41 (63,1)	3,7 [2,1; 10,6]	0,93 [0,572; 1,497]	0,7391
Schlaflosigkeit	53	29 (54,7)	7,5 [2,1; NBB]	65	36 (55,4)	4,2 [2,8; NBB]	0,95 [0,582; 1,563]	0,8374
Appetitverlust	53	24 (45,3)	19,8 [5,6; NBB]	65	35 (53,8)	8,5 [2,8; NBB]	0,76 [0,451; 1,292]	0,3175
Verstopfung	53	30 (56,6)	2,8 [1,0; NBB]	65	42 (64,6)	3,9 [2,1; 5,8]	0,89 [0,543; 1,445]	0,5729
Diarrhö	53	36 (67,9)	4,6 [2,4; 14,9]	65	35 (53,8)	5,7 [3,7; 28,5]	1,23 [0,758; 2,010]	0,3936

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Finanzielle Schwierigkeiten	53	17 (32,1)	NBB [21,0; NBB]	65	28 (43,1)	21,5 [8,4; NBB]	0,70 [0,378; 1,299]	0,2538
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen</b>								
Lymphödem	53	37 (69,8)	2,8 [2,1; 4,4]	65	49 (75,4)	2,8 [1,7; 3,5]	0,86 [0,555; 1,328]	0,5012
Urologische Beschwerden	53	21 (39,6)	NBB [7,2; NBB]	65	36 (55,4)	3,8 [2,1; 21,9]	0,58 [0,331; 1,013]	0,0532
Gastrointestinale Beschwerden	53	24 (45,3)	21,6 [4,4; NBB]	65	32 (49,2)	11,7 [6,5; NBB]	0,92 [0,537; 1,591]	0,7744
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	53	32 (60,4)	1,4 [0,8; 4,0]	65	52 (80,0)	1,4 [0,9; 1,4]	0,71 [0,450; 1,106]	0,1257
Sexuelle / Vaginale Probleme	53	4 (7,5)	NBB [10,5; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,207; 4,406]	0,9648
Rücken- und Beckenschmerzen	53	23 (43,4)	21,6 [8,8; NBB]	65	30 (46,2)	18,2 [4,6; NBB]	0,87 [0,502; 1,513]	0,6276
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	45 (84,9)	1,5 [1,0; 2,1]	65	56 (86,2)	1,4 [0,9; 2,1]	0,88 [0,584; 1,318]	0,5092
Muskulärer Schmerz	53	42 (79,2)	1,4 [0,9; 3,5]	65	50 (76,9)	2,1 [1,4; 2,9]	1,15 [0,759; 1,746]	0,5561
Haarausfall	53	47 (88,7)	0,8 [0,7; 0,8]	65	61 (93,8)	0,8 [0,7; 0,8]	1,15 [0,771; 1,709]	0,5739
Geschmacksveränderung	53	35 (66,0)	2,2 [0,9; 3,5]	65	48 (73,8)	2,2 [1,4; 3,0]	0,88 [0,568; 1,378]	0,5590
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um $\geq 15$ Punkte, des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4402, Tabelle 2.5502 und Tabelle 2.6602 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								



**Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung**EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

EORTC QLQ-C30

Für die Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-25 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

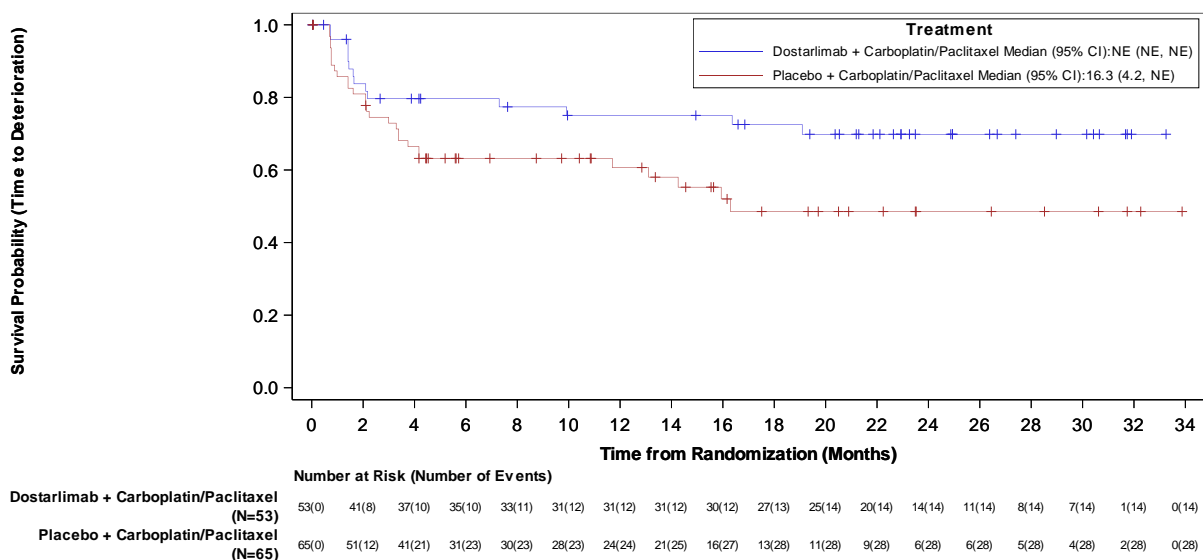


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

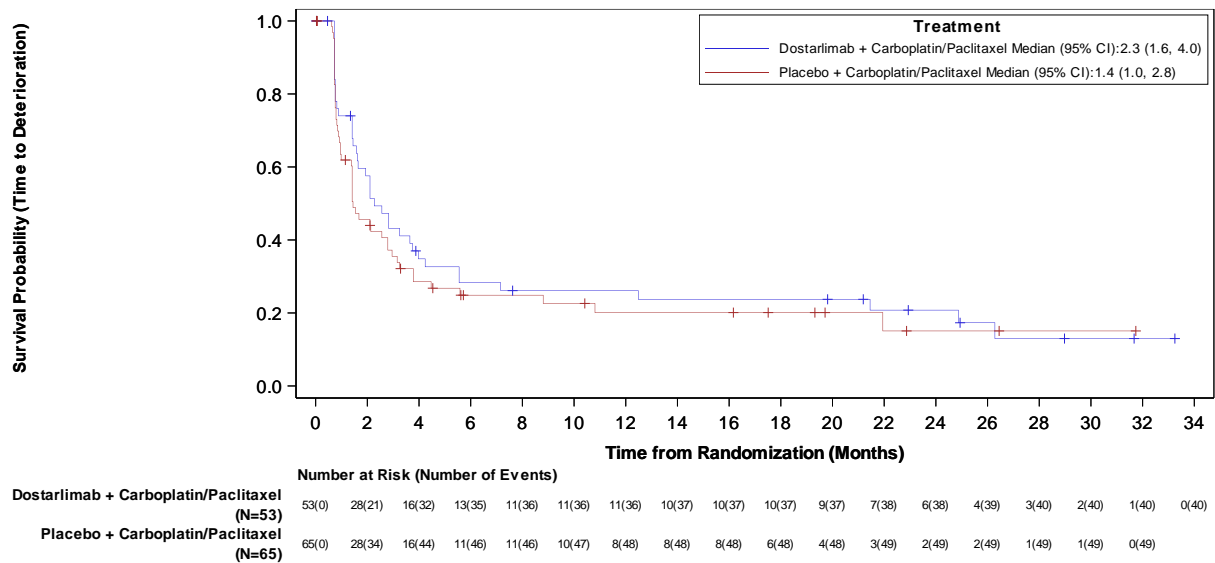


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

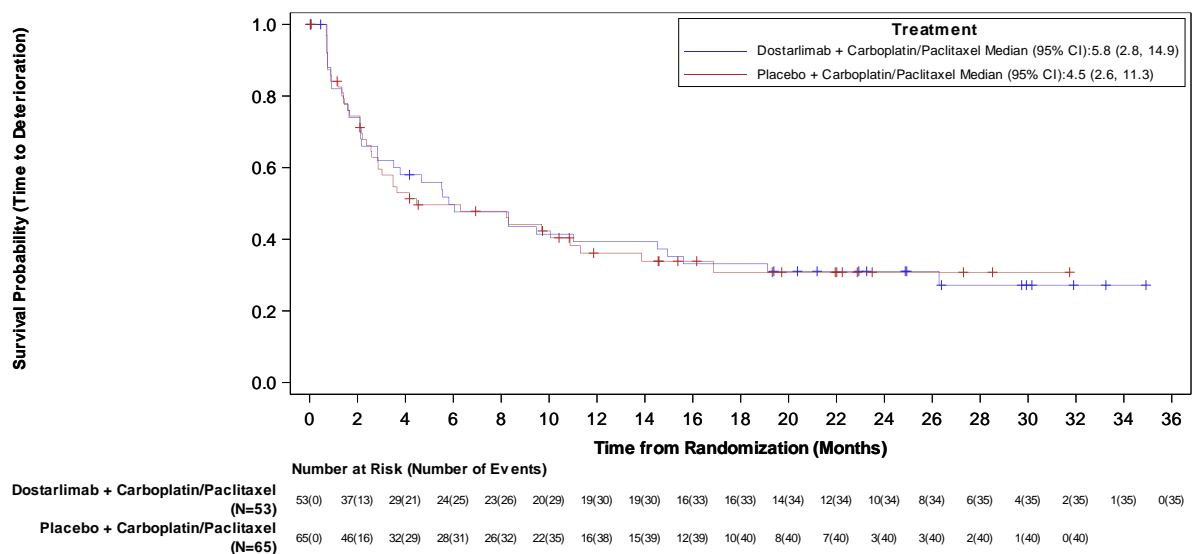


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

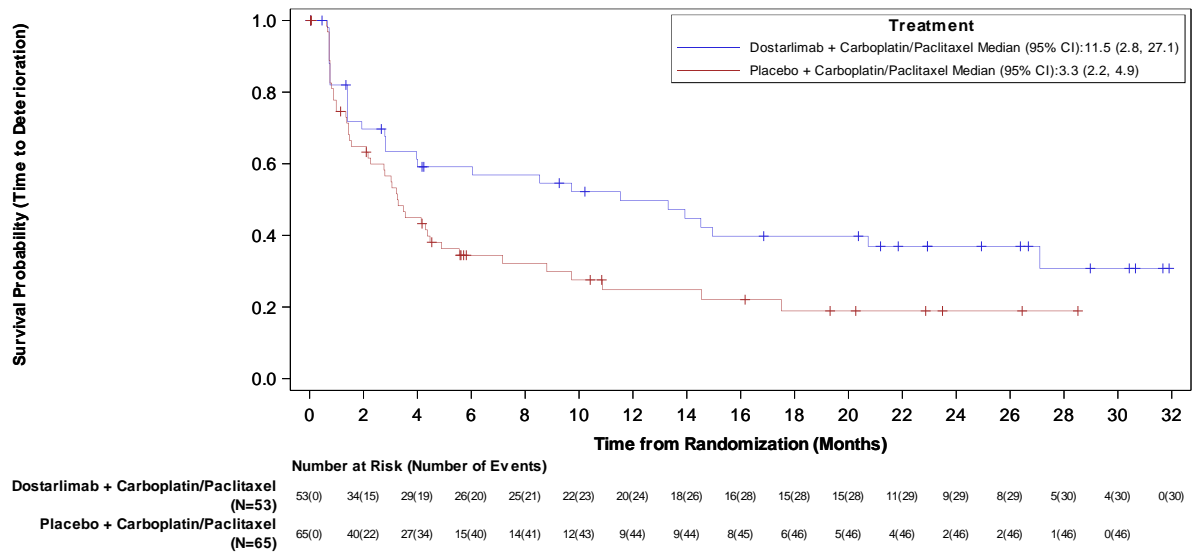


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

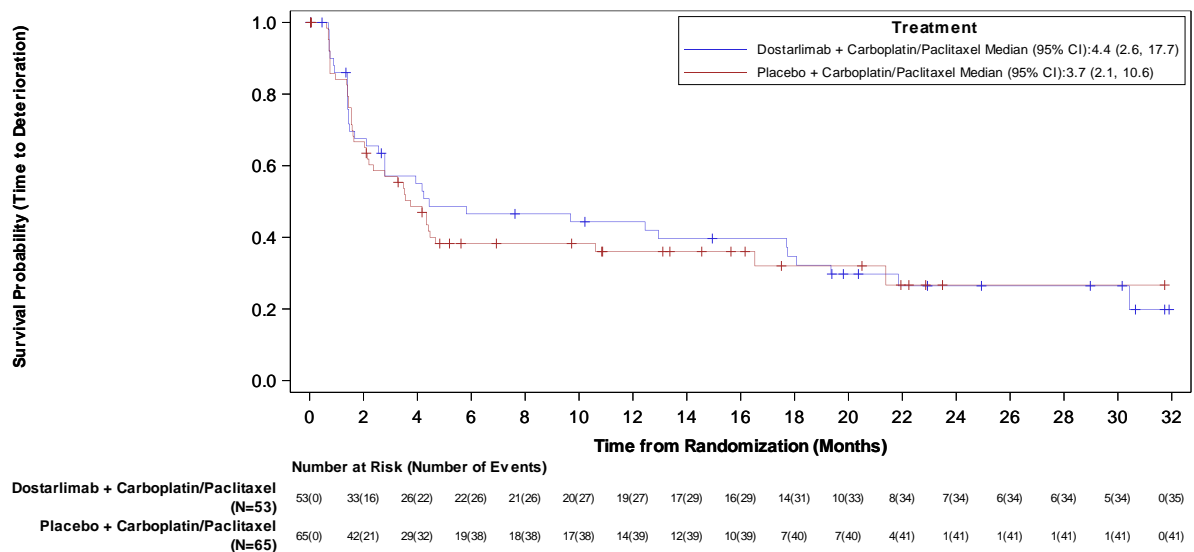


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

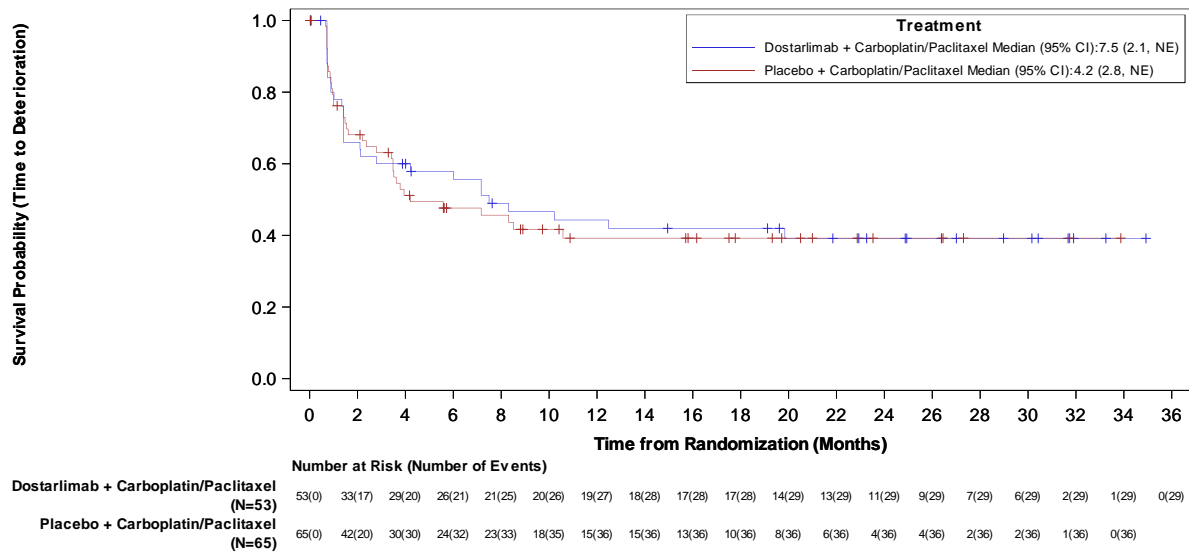


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

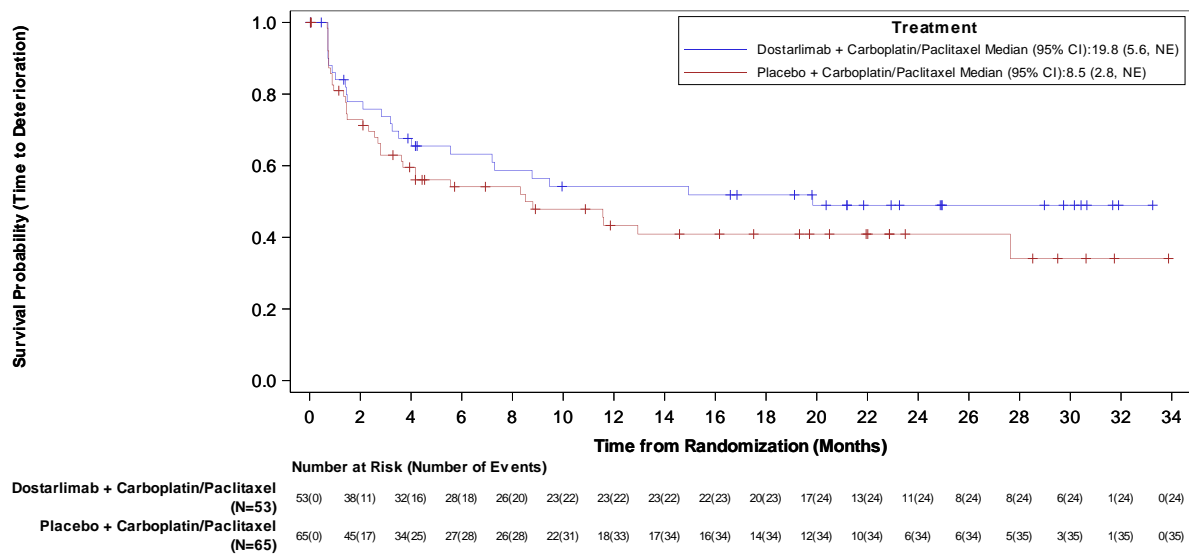


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

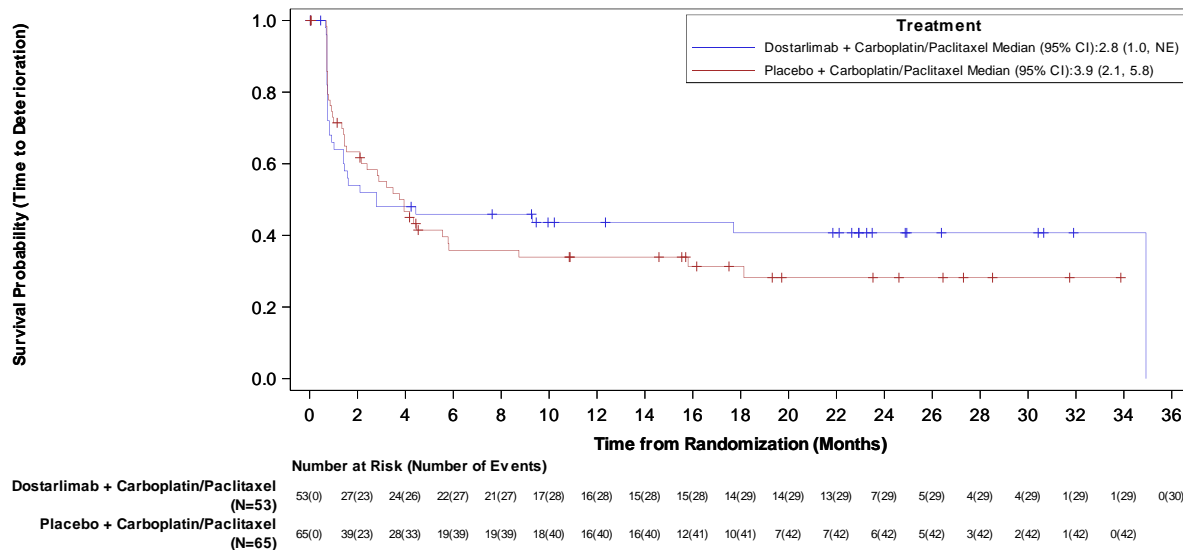


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

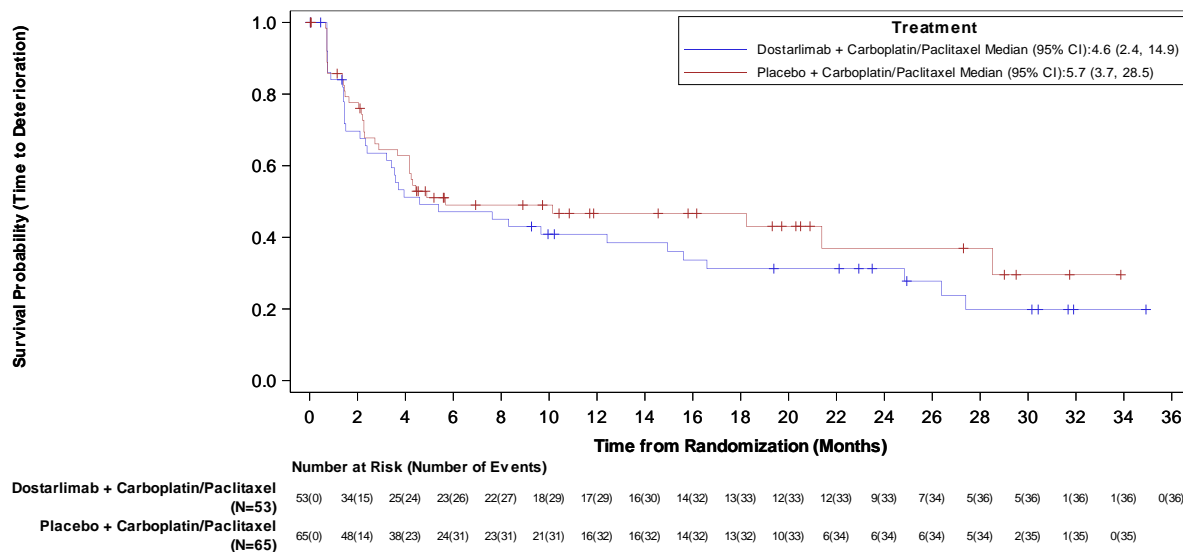


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

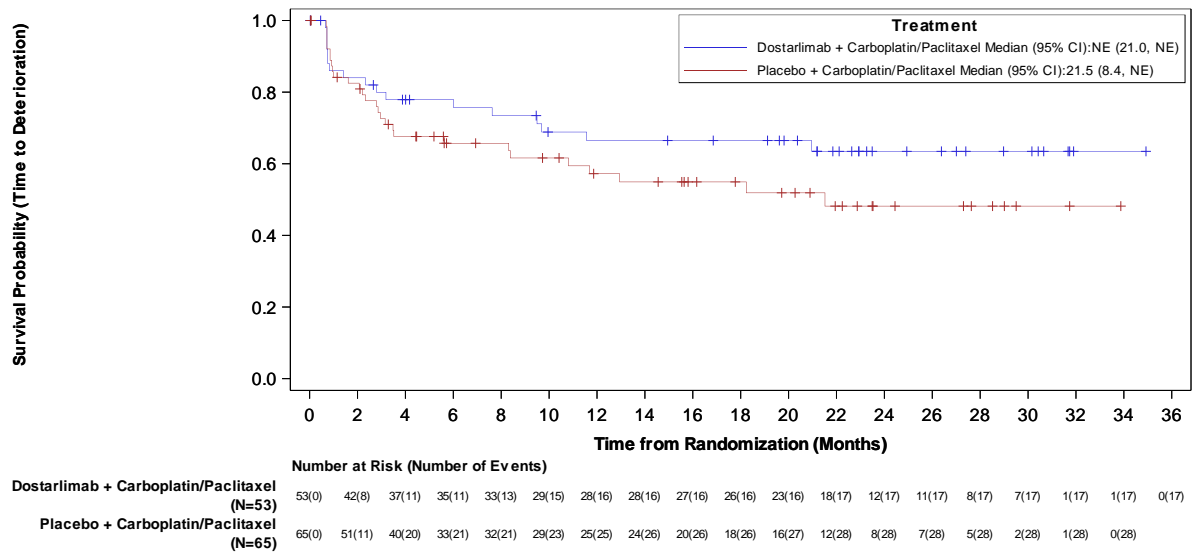


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

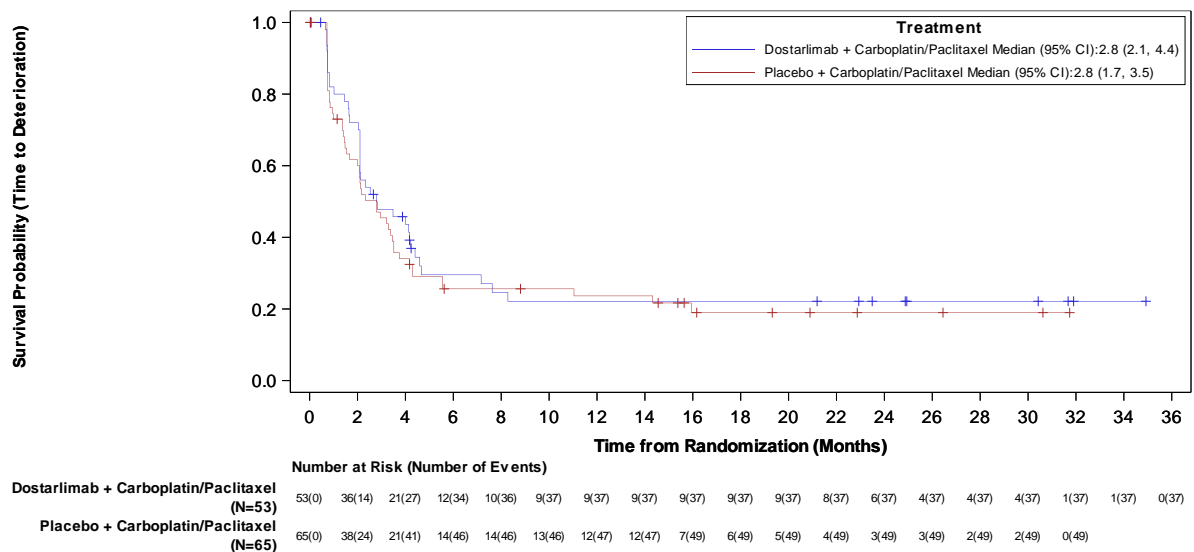


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

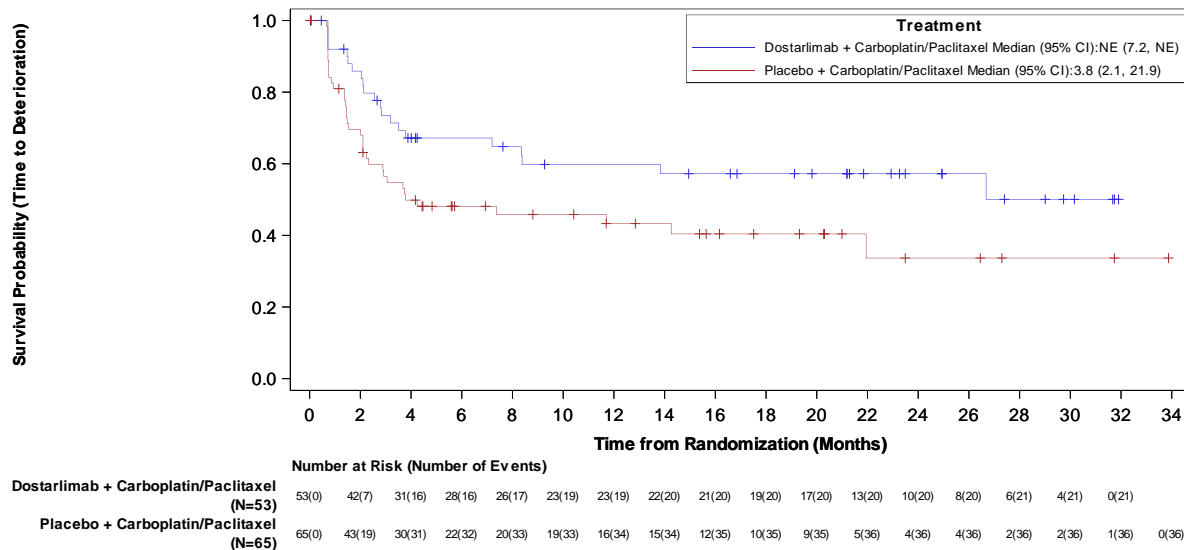


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

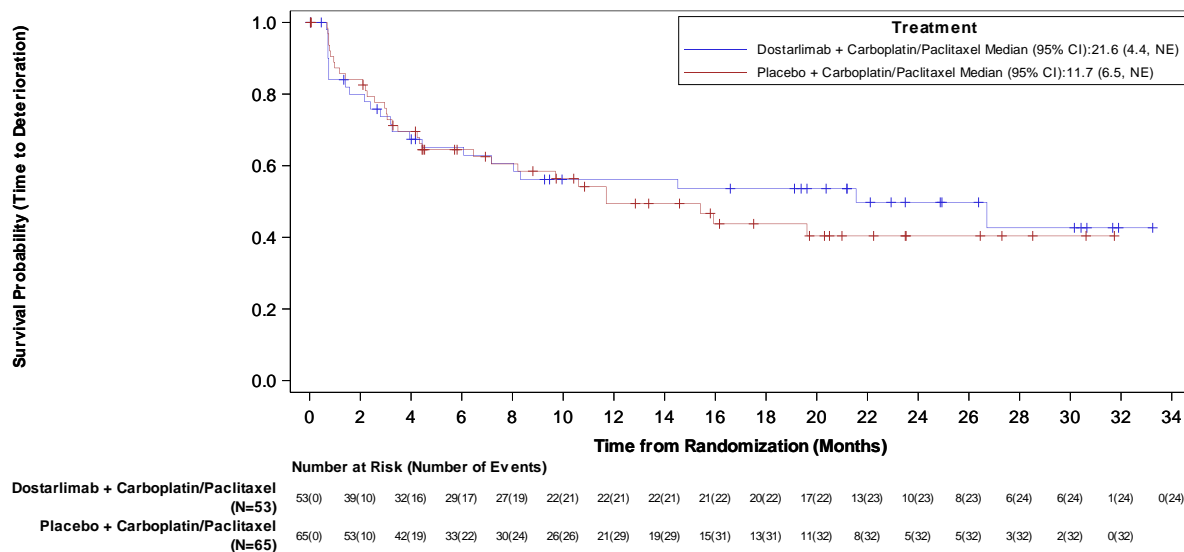


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

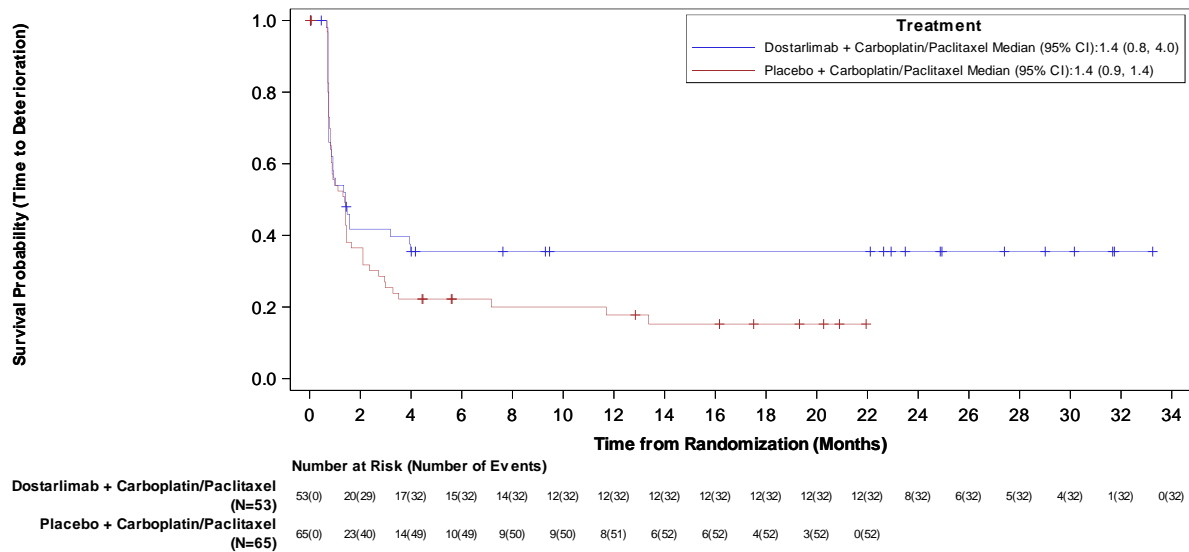


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

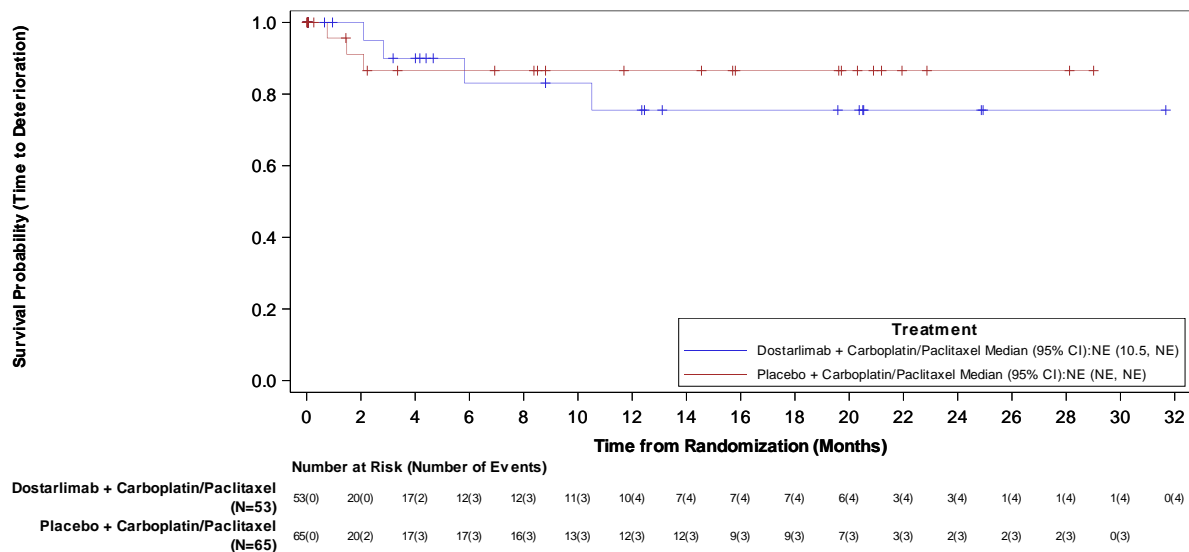


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



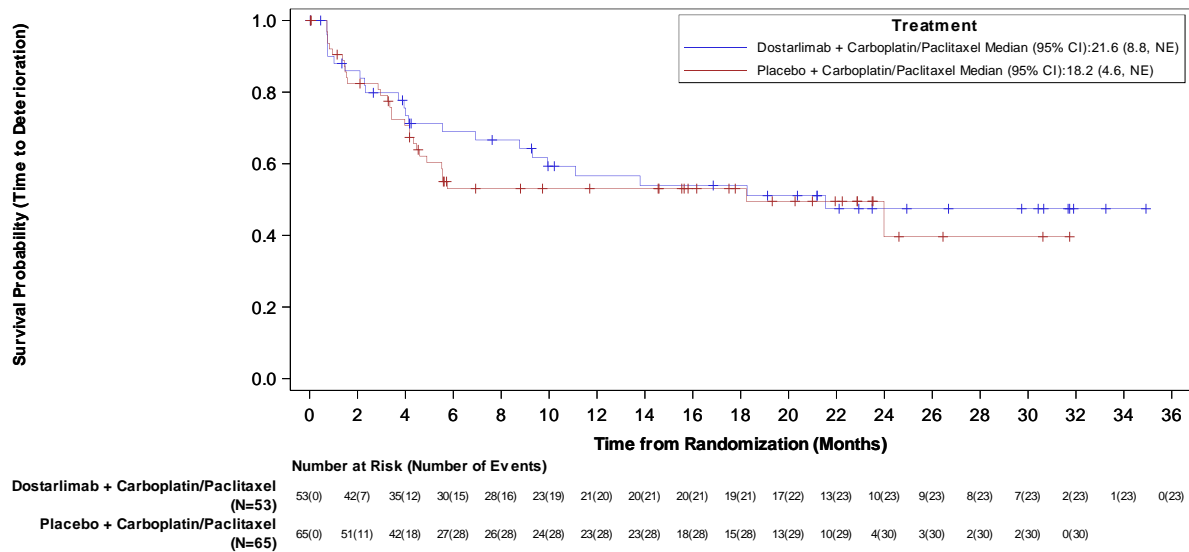


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

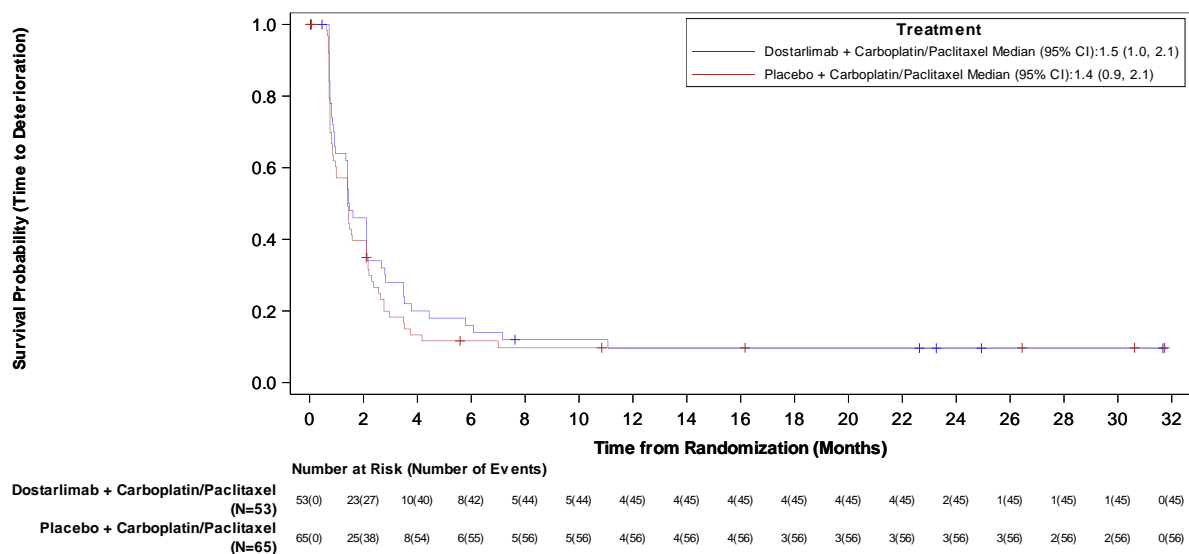


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

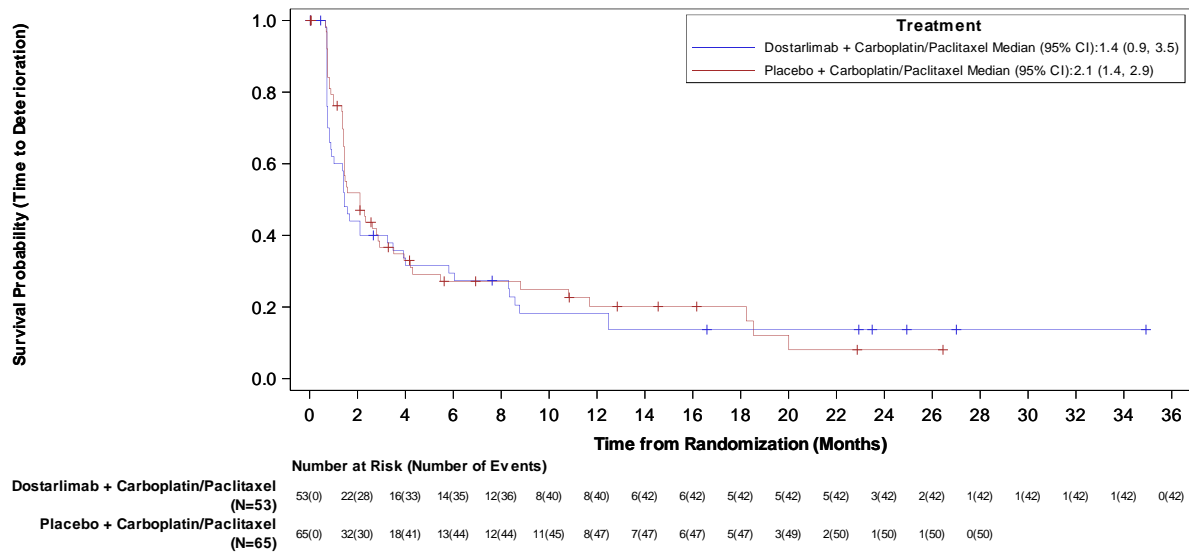


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

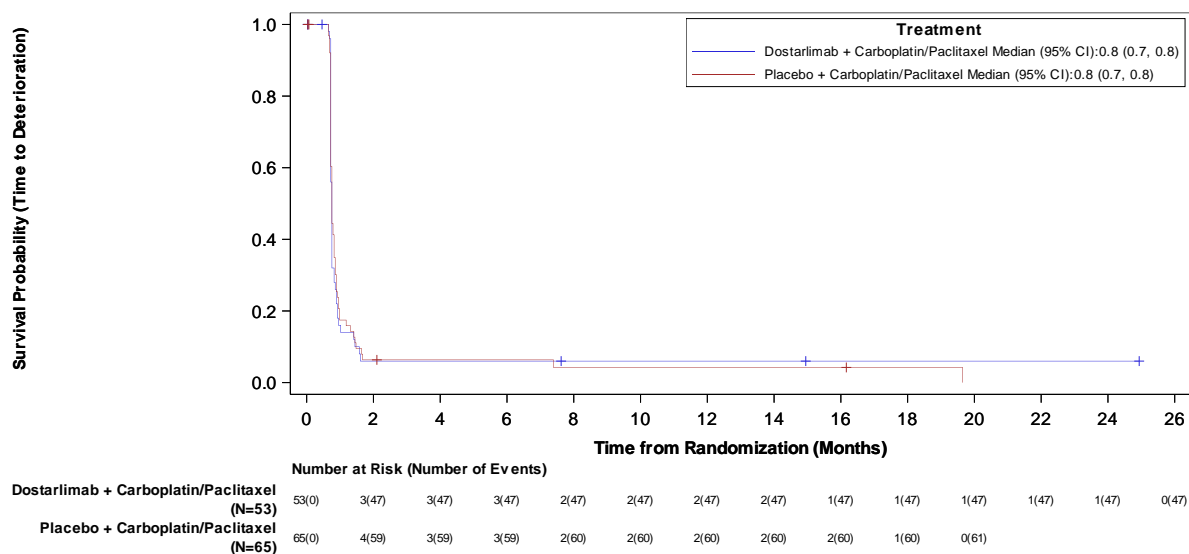


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

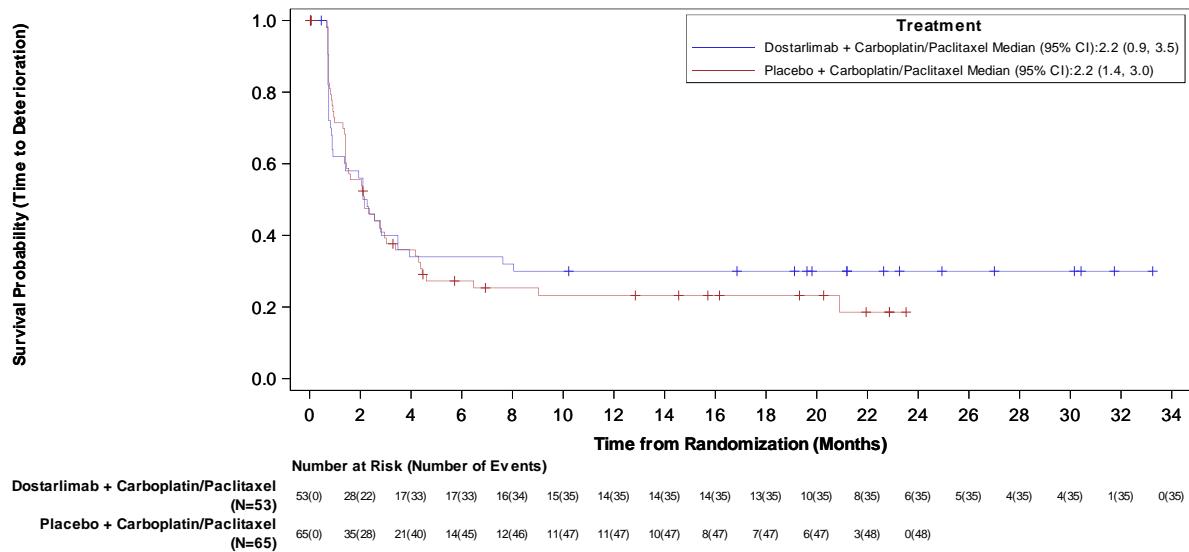


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>								
EQ-5D-5L VAS	53	17 (32,1)	NBB [7,4; NBB]	65	24 (36,9)	NBB [12,3; NBB]	1,23 [0,660; 2,309]	0,5156
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
Erschöpfung	53	34 (64,2)	2,1 [0,9; 6,0]	65	40 (61,5)	5,8 [1,9; 11,2]	0,83 [0,525; 1,323]	0,4600
Übelkeit und Erbrechen	53	10 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,471; 2,460]	0,8652
Schmerzen	53	32 (60,4)	1,4 [0,9; 8,6]	65	37 (56,9)	3,4 [1,4; NBB]	0,82 [0,507; 1,317]	0,4146
Dyspnoe	53	9 (17,0)	NBB [NBB; NBB]	65	18 (27,7)	NBB [NBB; NBB]	1,74 [0,775; 3,889]	0,1735

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Schlaflosigkeit	53	26 (49,1)	5,8 [2,2; NBB]	65	33 (50,8)	8,8 [2,3; NBB]	1,10 [0,648; 1,859]	0,7126
Appetitverlust	53	16 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	65	20 (30,8)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,528; 1,980]	0,9524
Verstopfung	53	19 (35,8)	NBB [5,7; NBB]	65	23 (35,4)	NBB [4,2; NBB]	0,89 [0,480; 1,632]	0,7108
Diarrhö	53	11 (20,8)	NBB [NBB; NBB]	65	15 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,577; 2,751]	0,5568
Finanzielle Schwierigkeiten	53	13 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	65	19 (29,3)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,524; 2,175]	0,8477
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen</b>								
Lymphödem	53	16 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	65	21 (32,3)	NBB [21,0; NBB]	1,06 [0,552; 2,055]	0,8384
Urologische Beschwerden	53	26 (49,1)	10,2 [3,0; NBB]	65	22 (33,8)	NBB [17,8; NBB]	0,61 [0,340; 1,080]	0,0856
Gastrointestinale Beschwerden	53	26 (49,1)	6,9 [1,6; NBB]	65	28 (43,1)	NBB [2,1; NBB]	0,88 [0,514; 1,515]	0,6568
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	53	14 (26,4)	NBB [24,9; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,382; 1,718]	0,5780
Sexuelle / Vaginale Probleme	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,130; 4,076]	0,7182
Rücken- und Beckenschmerzen	53	29 (54,7)	2,8 [0,9; NBB]	65	36 (55,4)	3,4 [1,4; NBB]	0,99 [0,602; 1,614]	0,9834
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	2,46 [0,768; 7,896]	0,1172
Muskulärer Schmerz	53	13 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	65	20 (30,8)	NBB [20,5; NBB]	1,29 [0,634; 2,636]	0,4748
Haarausfall	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [0,518; 14,228]	0,2191
Geschmacksveränderung	53	5 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,372; 3,741]	0,7782

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um $\geq 15$ Punkte, des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4402, Tabelle 2.5502 und Tabelle 2.6602 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung***

#### EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung.

#### EORTC QLQ-C30

Für die Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung.

#### EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung.

In Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-45 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

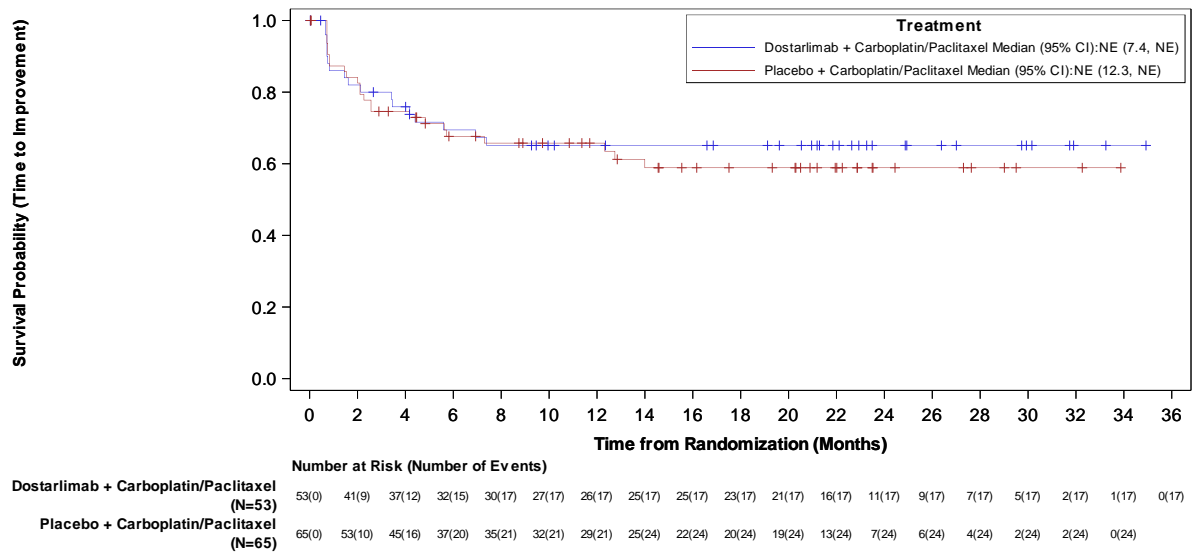


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

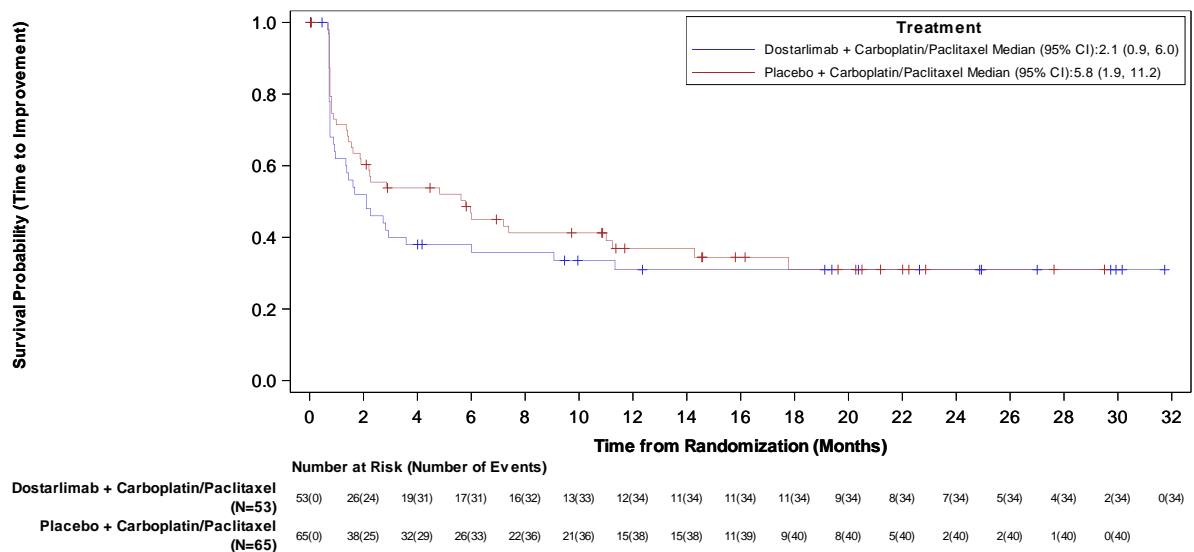


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

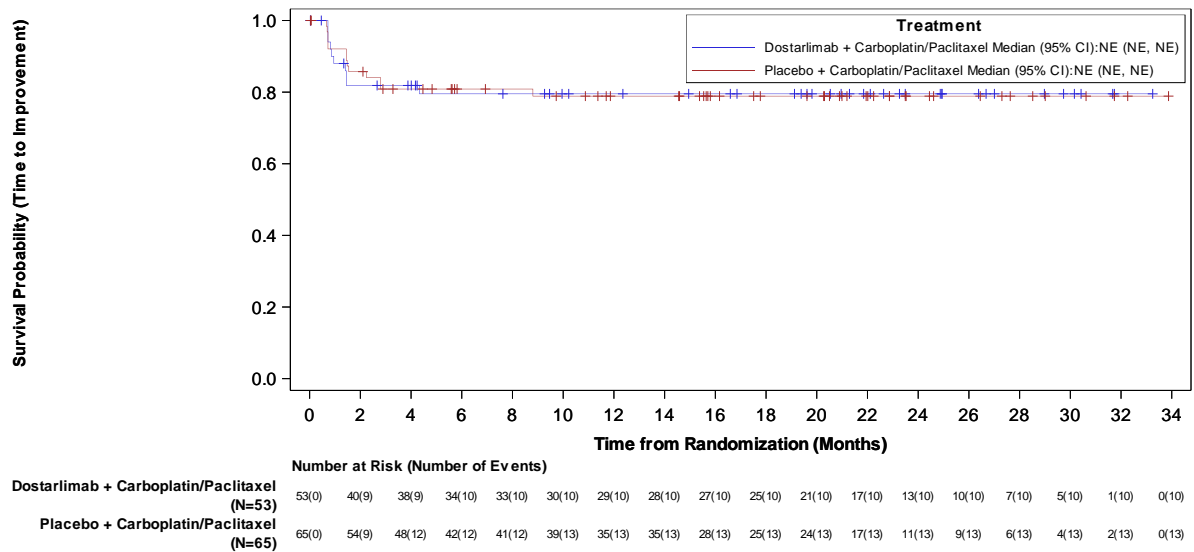


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

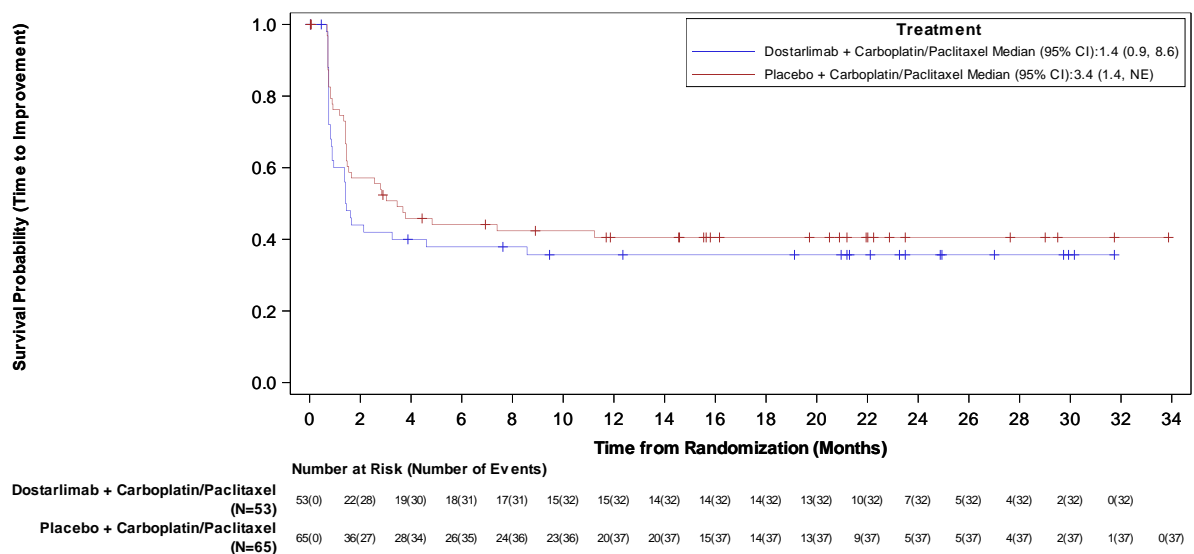


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

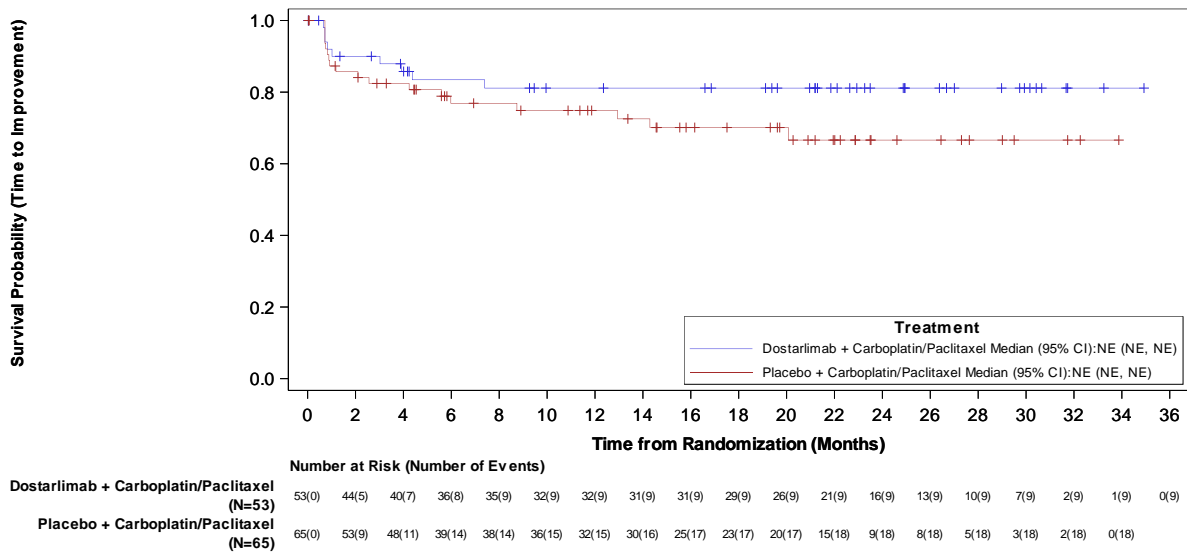


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

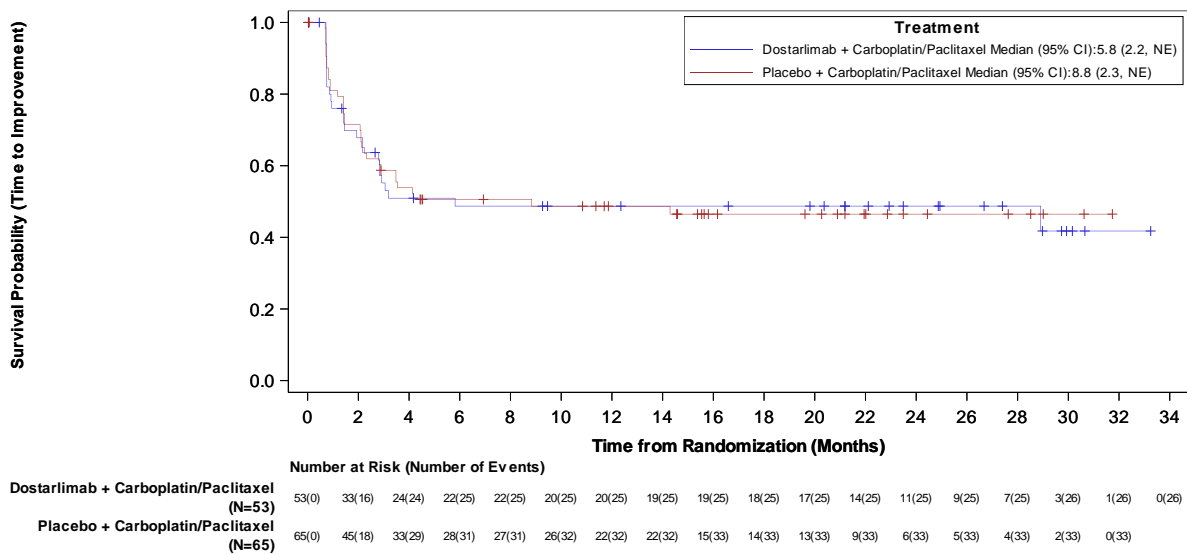


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



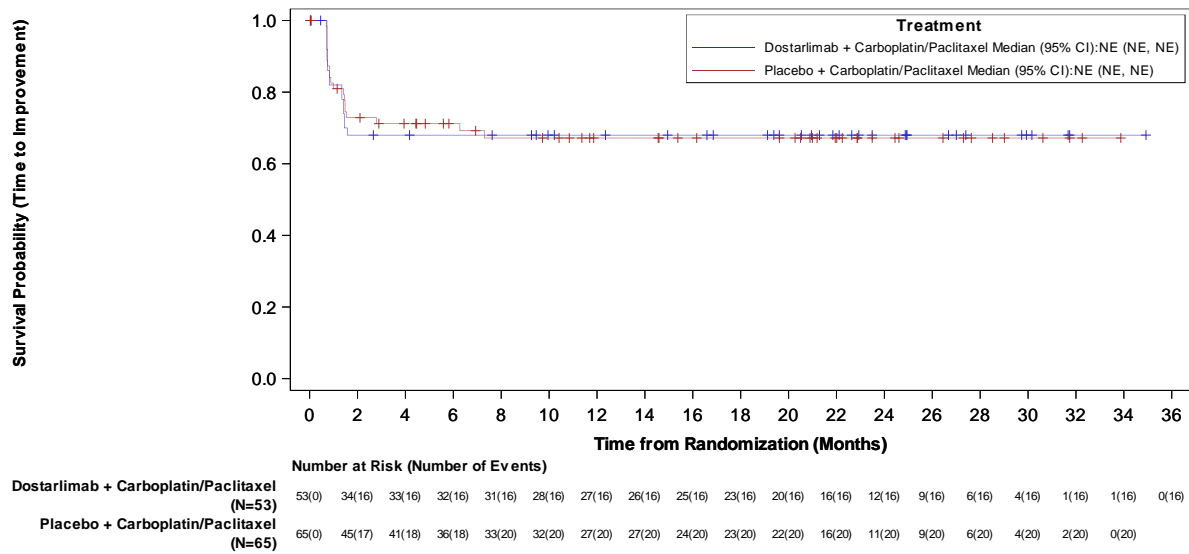


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

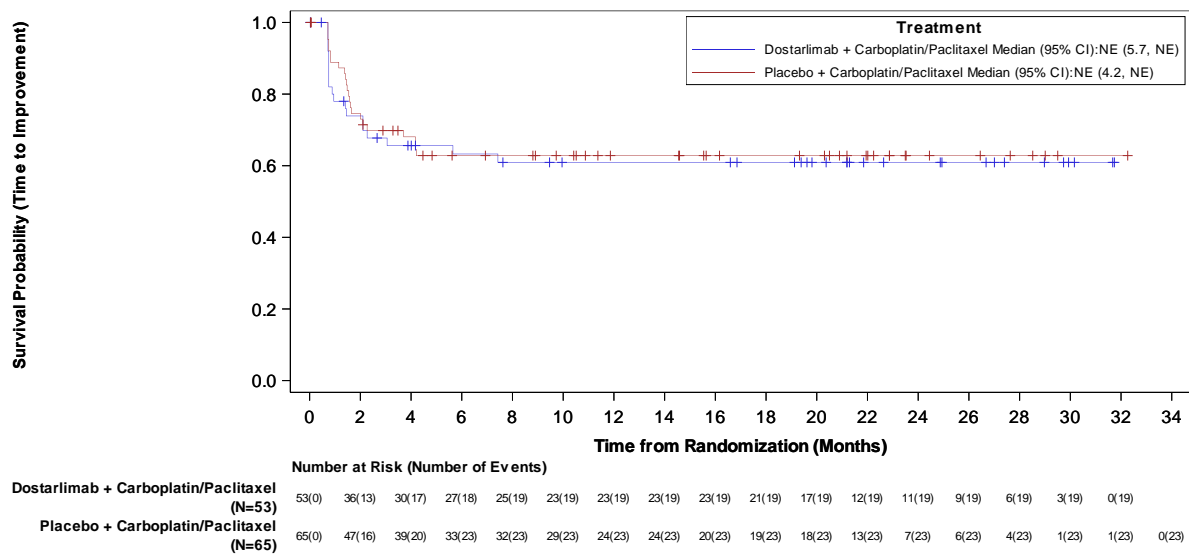


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

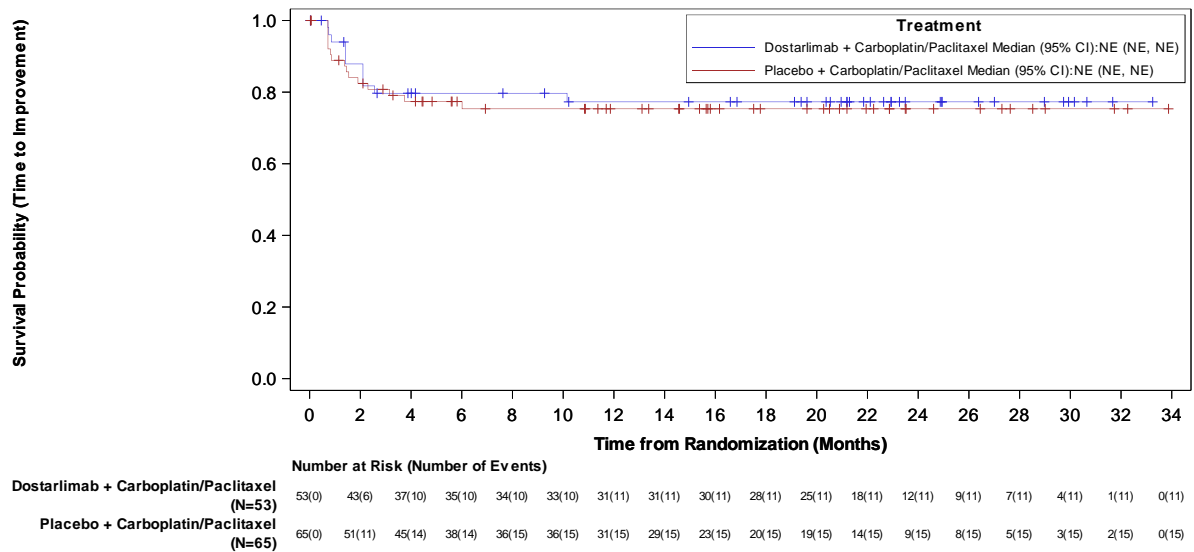


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

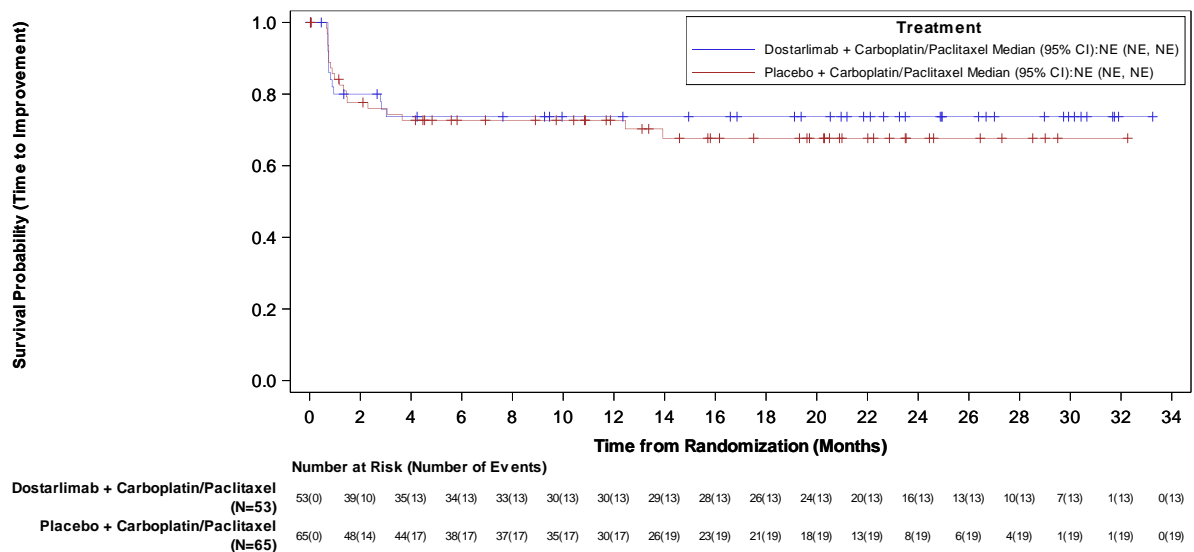


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

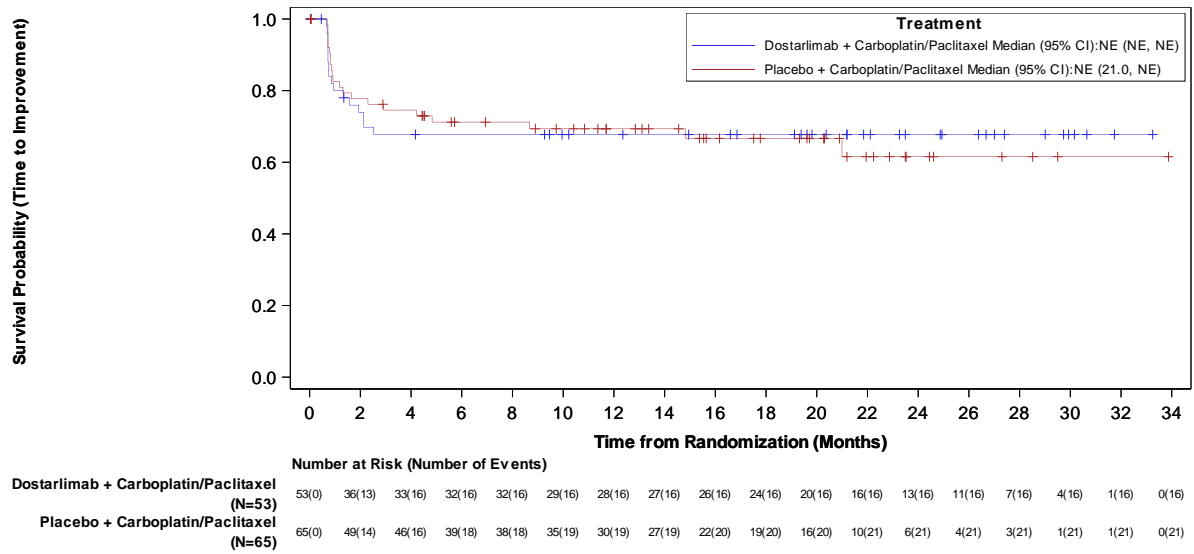


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

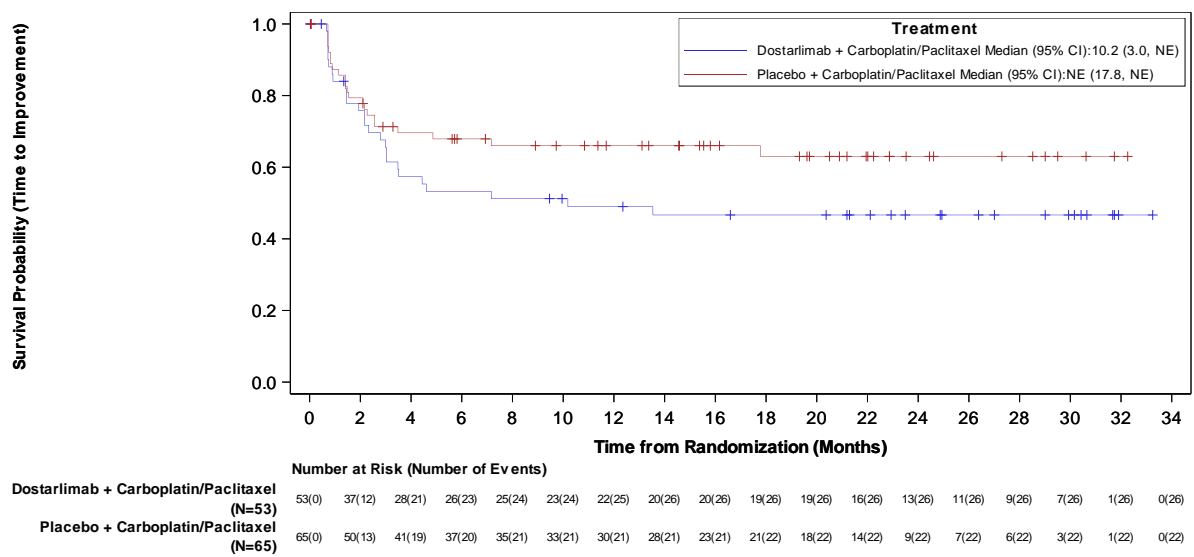


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

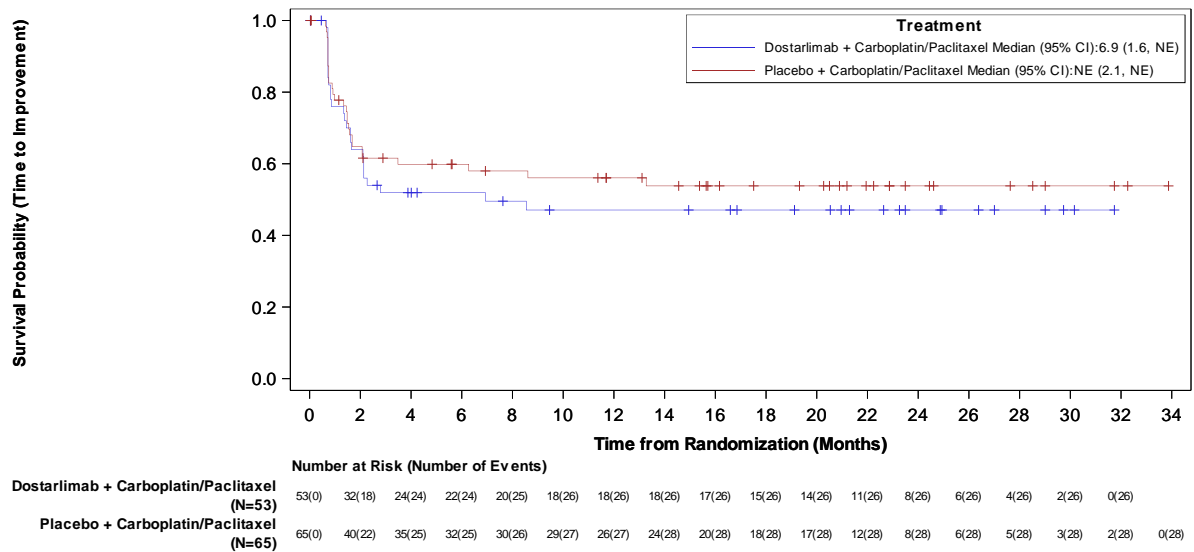


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

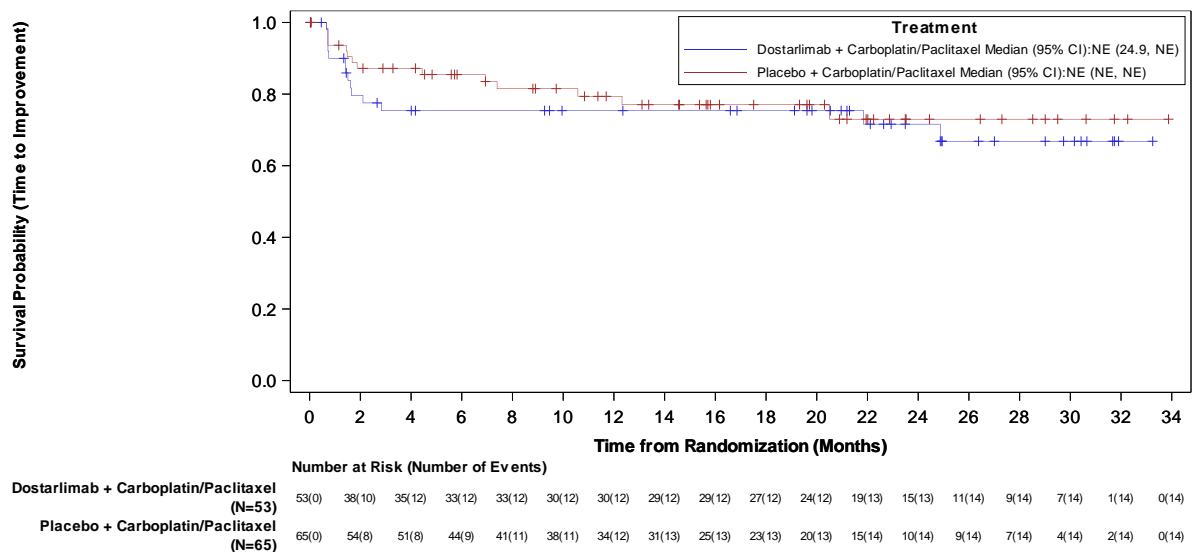


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

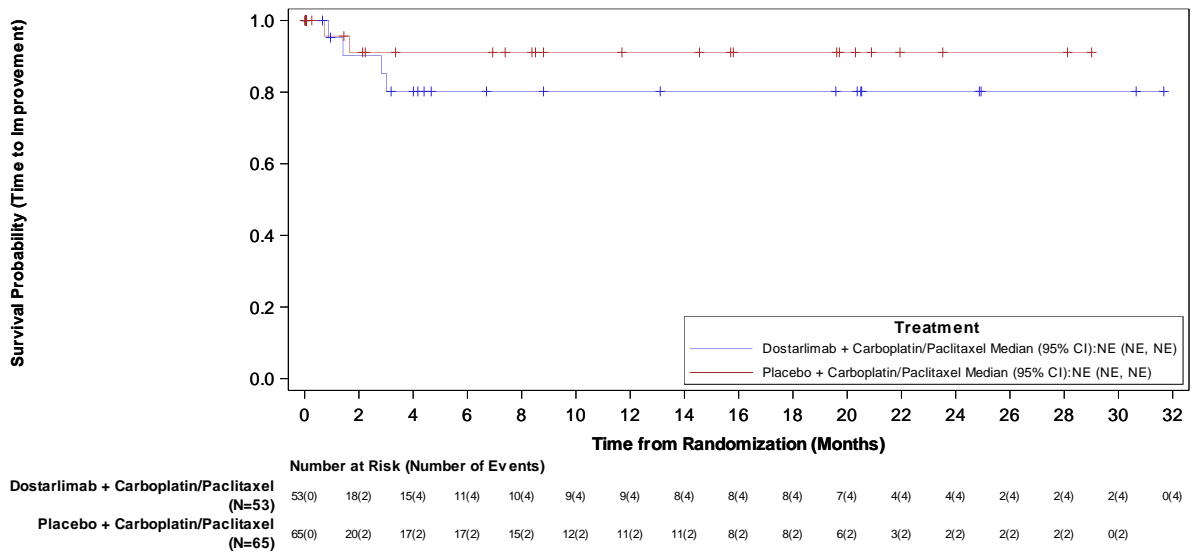


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

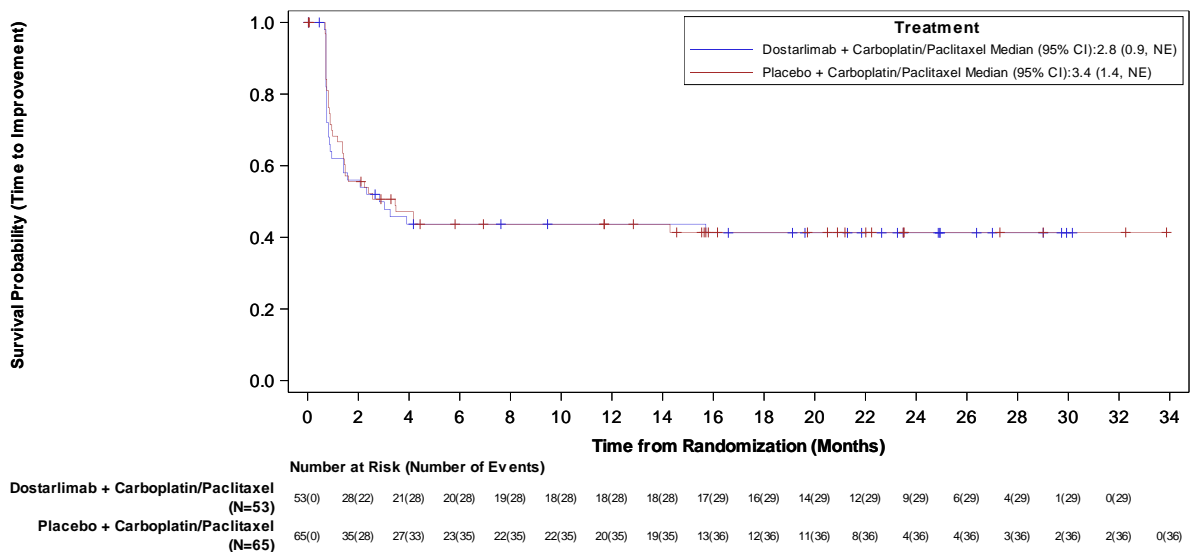


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

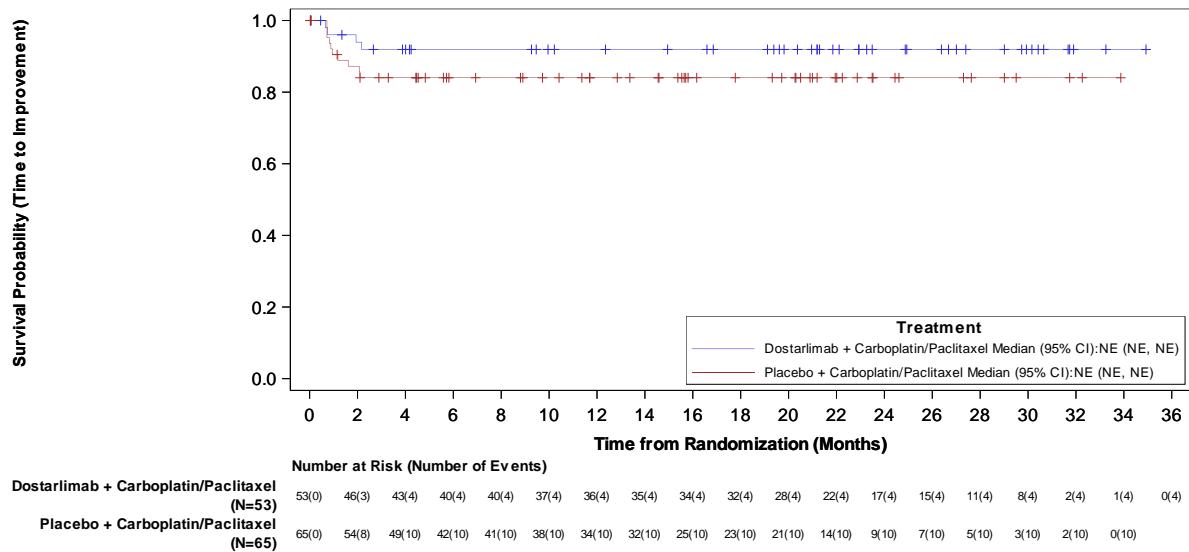


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

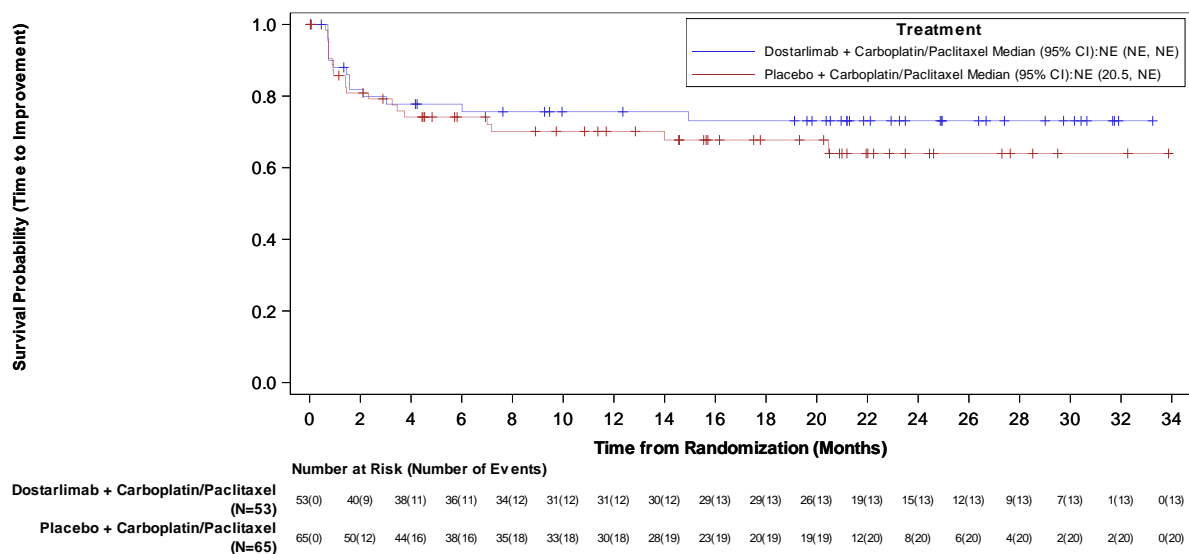


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

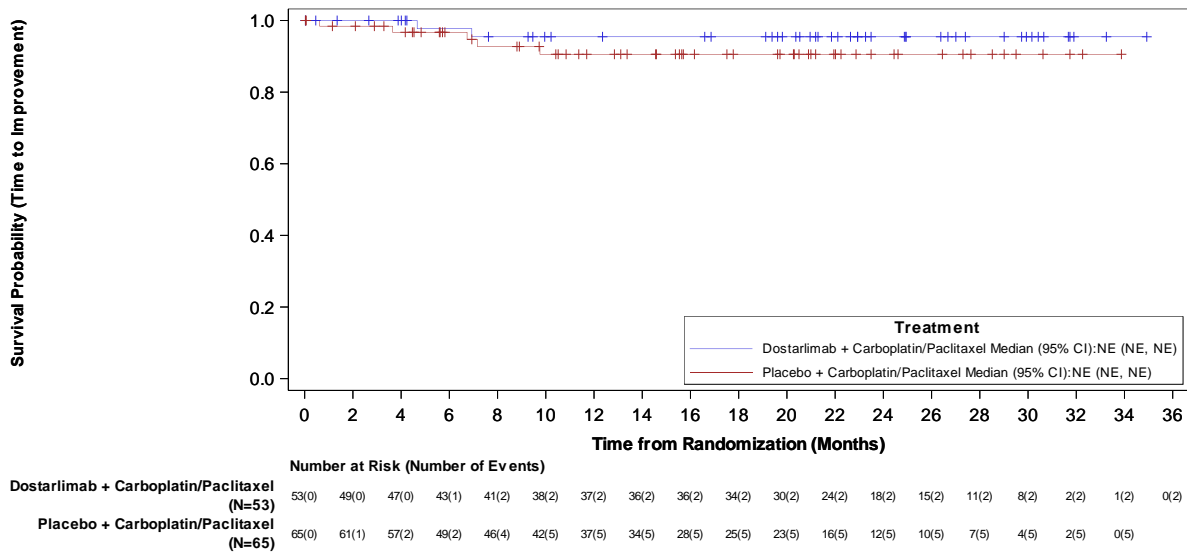


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

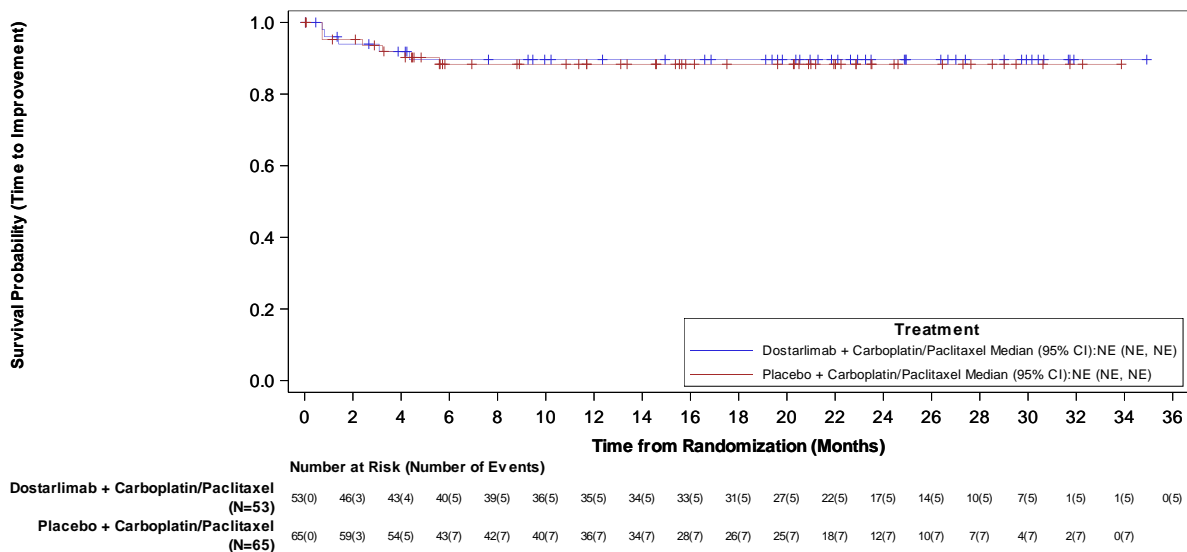


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung/ Verbesserung (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>								
EQ-5D-5L VAS	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,17 [0,020; 1,407]	0,0648
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
Erschöpfung	53	10 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	65	18 (27,7)	29,5 [21,9; NBB]	0,55 [0,249; 1,209]	0,1312
Übelkeit und Erbrechen	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	0,55 [0,163; 1,881]	0,3372
Schmerzen	53	5 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,72 [0,236; 2,178]	0,5553
Dyspnoe	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [26,7; NBB]	0,26 [0,055; 1,211]	0,0652
Schlaflosigkeit	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	<b>0,13</b> [0,015; 1,026]	<b>0,0219</b>
Appetitverlust	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,78 [0,169; 3,566]	0,7434
Verstopfung	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	<b>0,16</b> [0,019; 1,275]	<b>0,0471</b>
Diarrhö	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,278; 4,173]	0,9143
Finanzielle Schwierigkeiten	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	0,57 [0,134; 2,452]	0,4420
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen</b>								
Lymphödem	53	7 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	65	15 (23,1)	NBB [18,7; NBB]	0,55 [0,223; 1,375]	0,1970



Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Urologische Beschwerden	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,34 [0,067; 1,677]	0,1632
Gastrointestinale Beschwerden	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [24,9; NBB]	0,09 [0,010; 0,768]	0,0088
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,79 [0,277; 2,237]	0,6633
Sexuelle / Vaginale Probleme	53	1 (1,9)	23,5 [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [0,8; NBB]	1,00 [0,063; 15,988]	1,0000
Rücken- und Beckenschmerzen	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [29,5; NBB]	0,34 [0,088; 1,282]	0,0958
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	22 (41,5)	NBB [7,5; NBB]	65	25 (38,5)	21,9 [10,6; NBB]	1,02 [0,572; 1,834]	0,9350
Muskulärer Schmerz	53	10 (18,9)	NBB [25,0; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [0,597; 4,681]	0,3234
Haarausfall	53	5 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,66 [0,219; 2,003]	0,4629
Geschmacks- veränderung	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,40 [0,127; 1,281]	0,1120
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um $\geq 15$ Punkte, des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4902, Tabelle 2.6002 und Tabelle 2.7102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ergänzend dargestellt)***

#### **EQ-5D-5L VAS**

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung.

### EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ zugunsten der Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,015; 1,026];  $p = 0,0219$ ). Zusätzlich konnte auch für die Symptomskala „Verstopfung“ ein Vorteil zugunsten des Dostarlimab-Armes festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,019; 1,275];  $p = 0,0471$ ). Für beide Items ist eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert zu erkennen, die auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen ist (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Für alle Einzelsymptome und weiteren Symptomskalen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

### EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-65 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

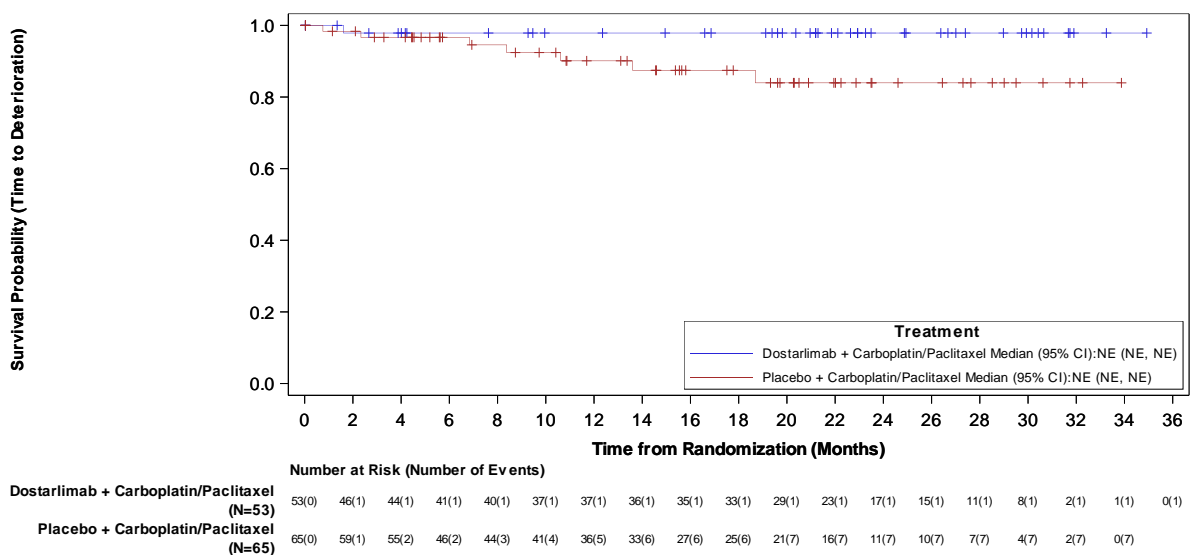


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

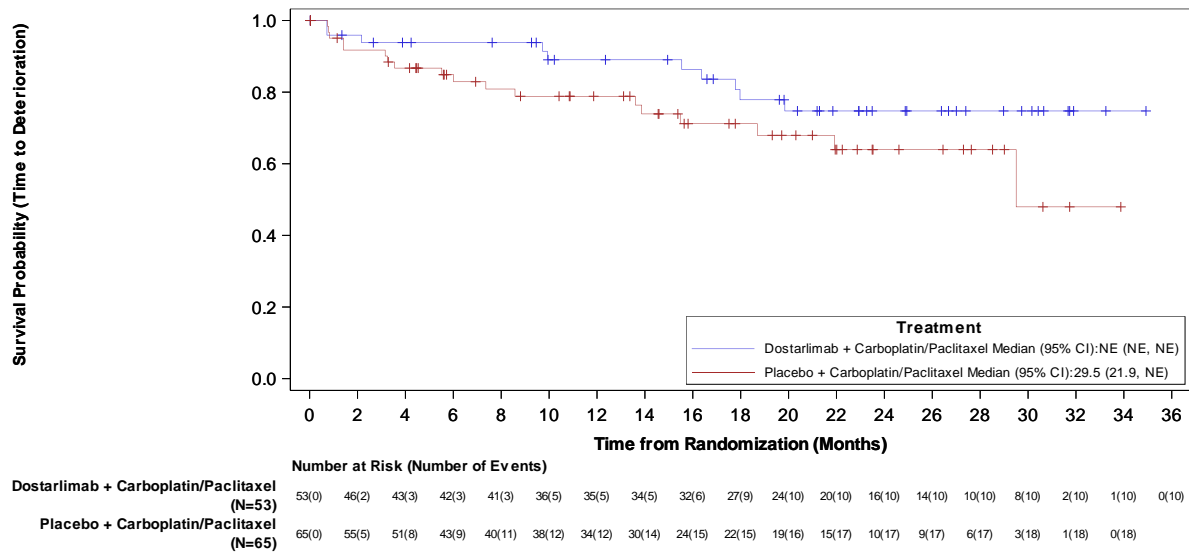


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

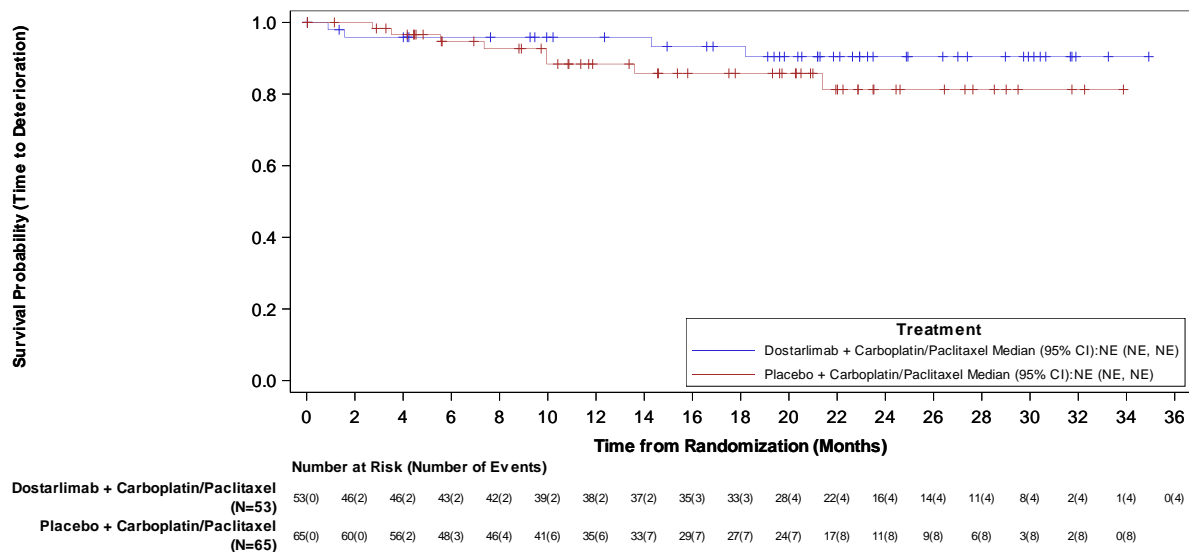


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

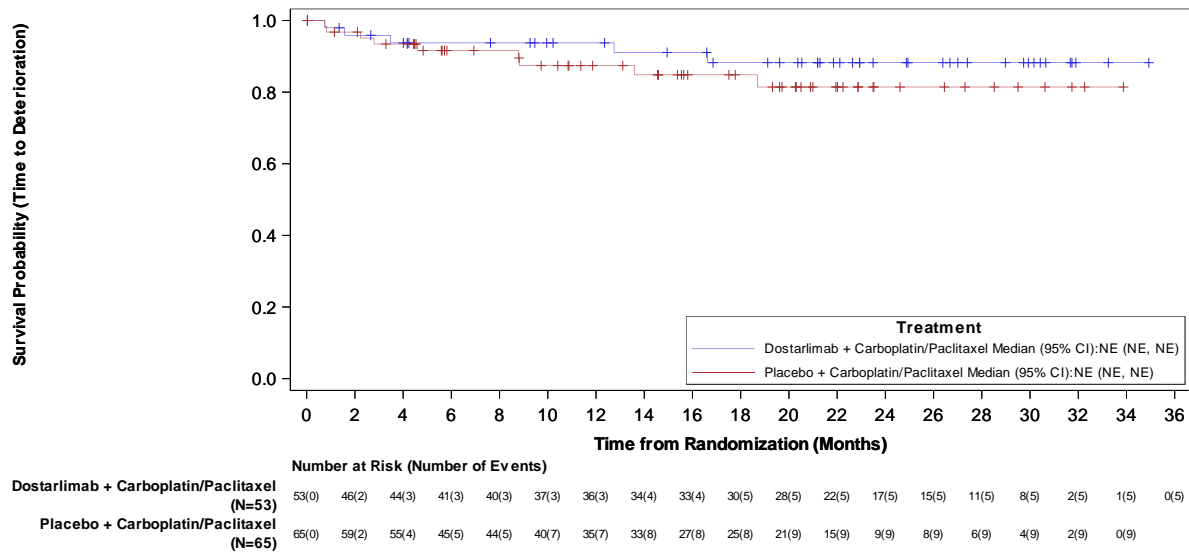


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

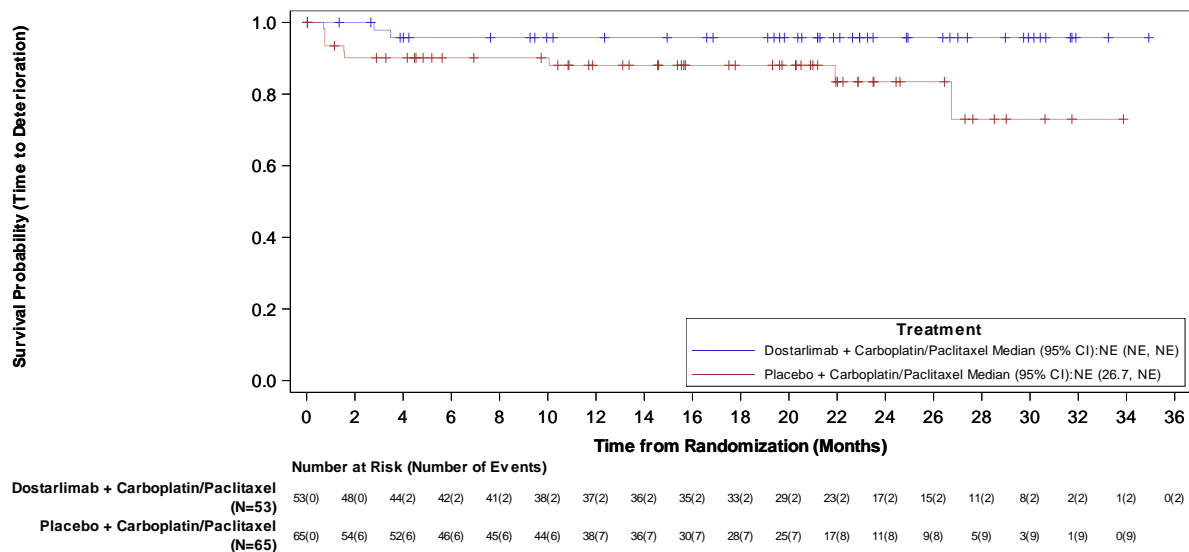


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

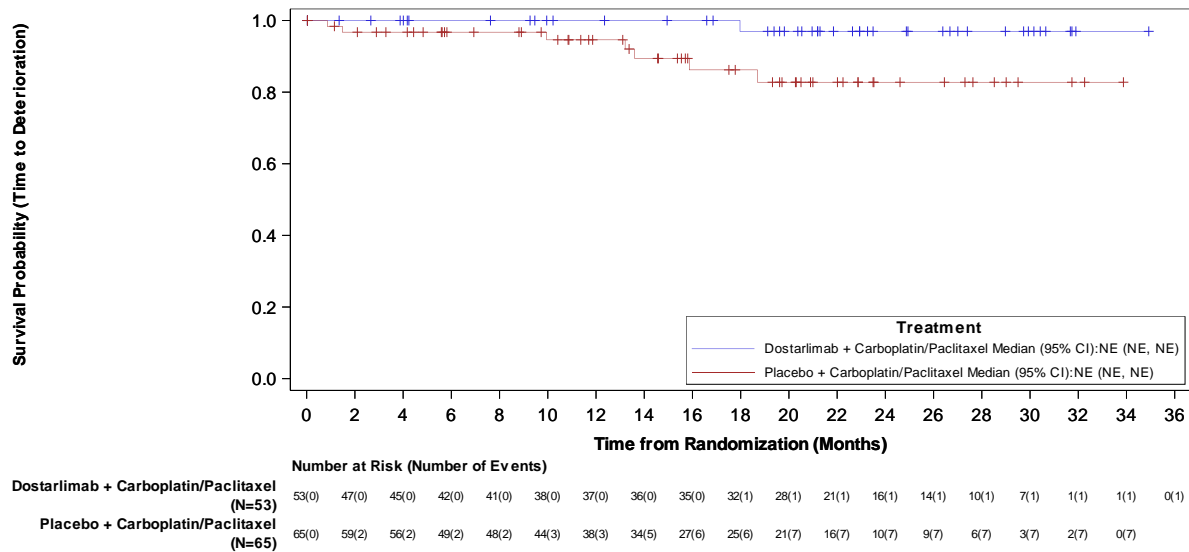


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

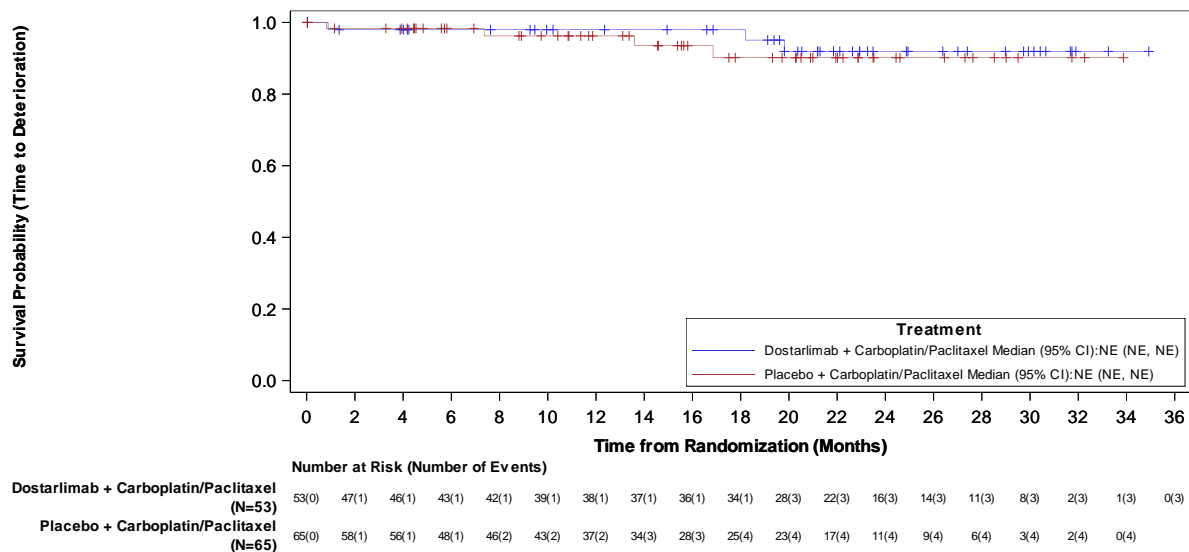


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

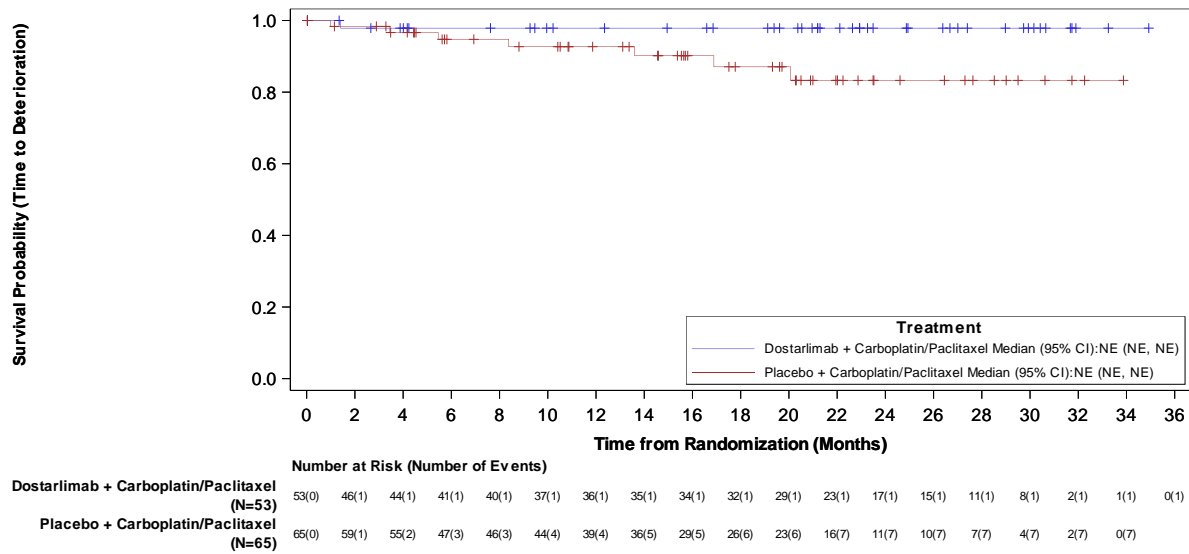


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

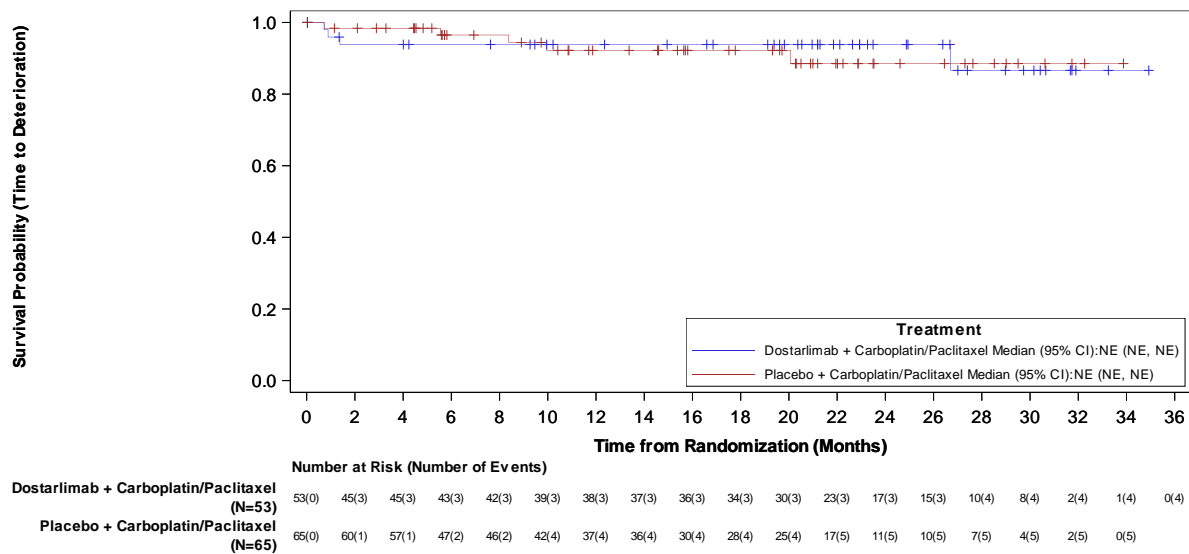


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

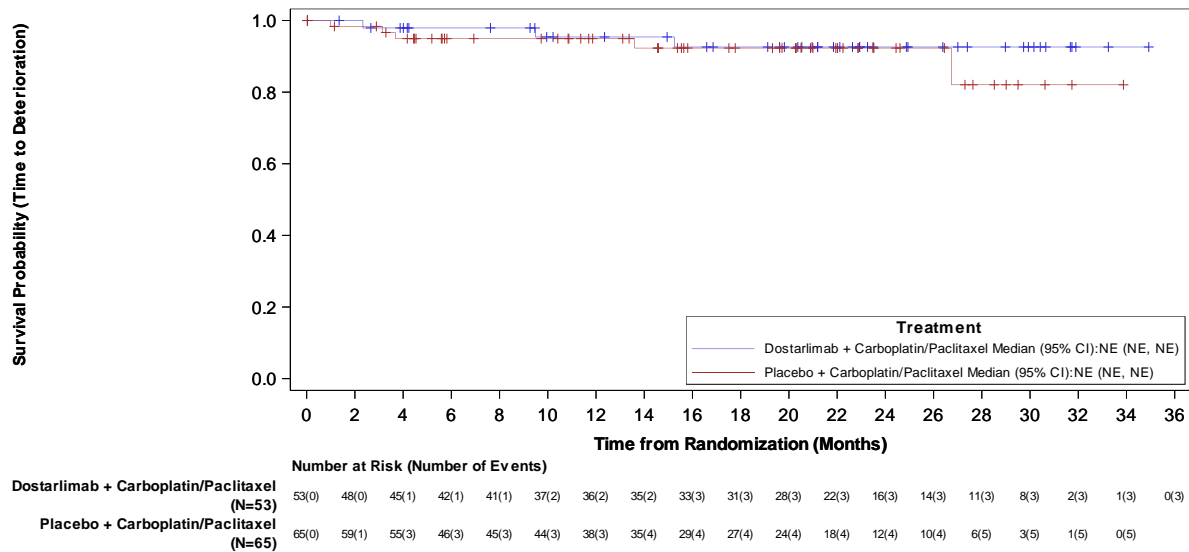


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

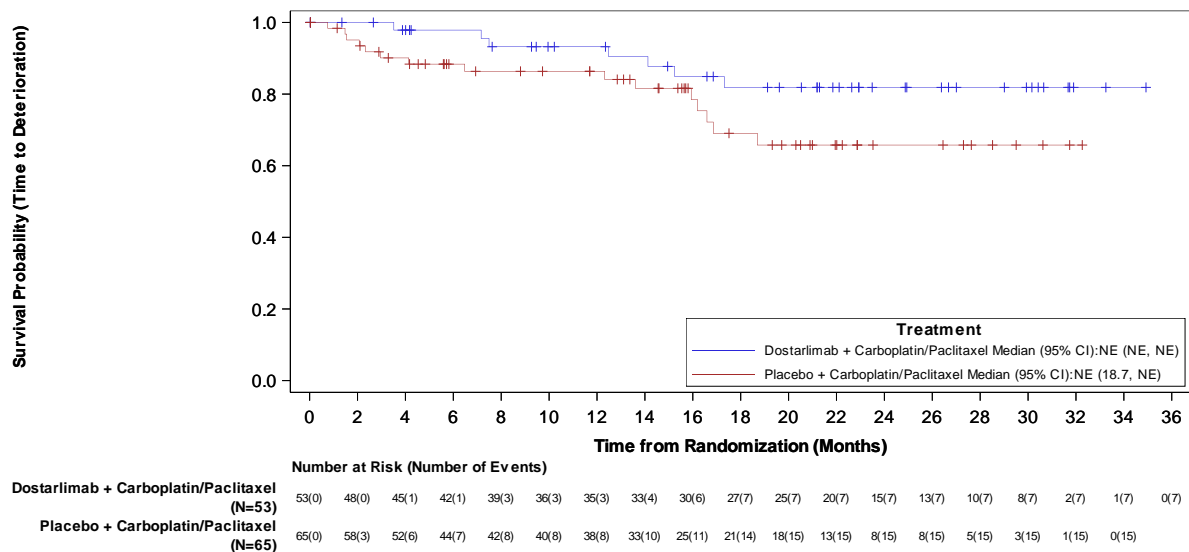


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

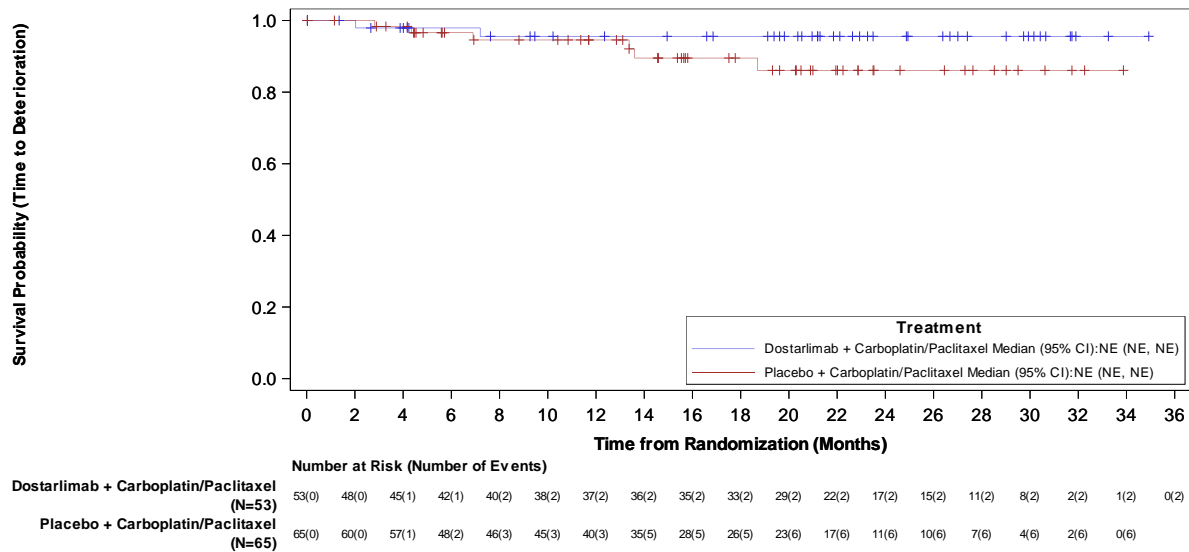


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

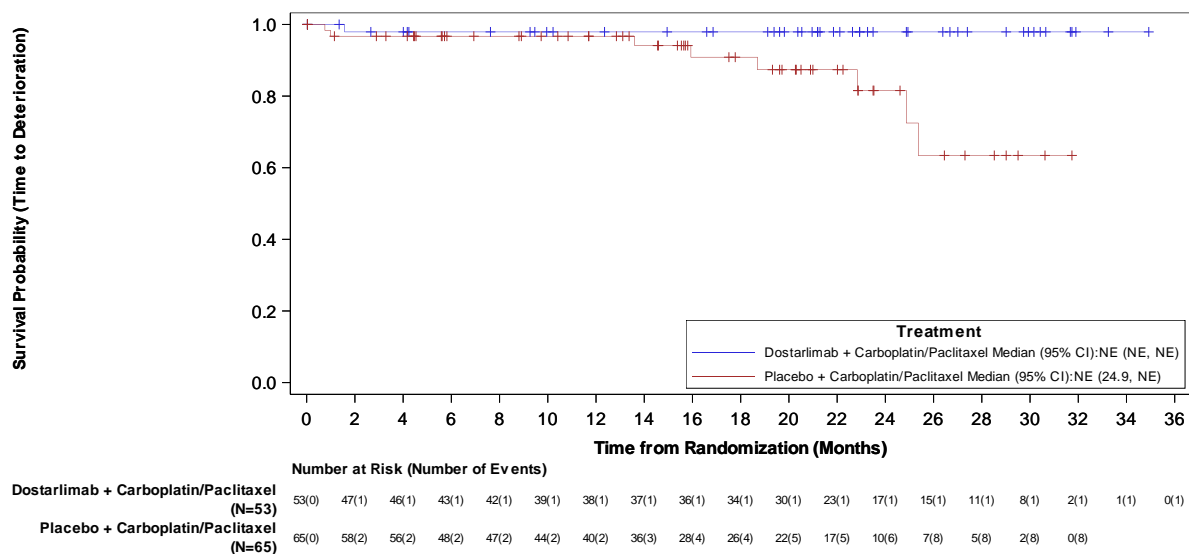


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



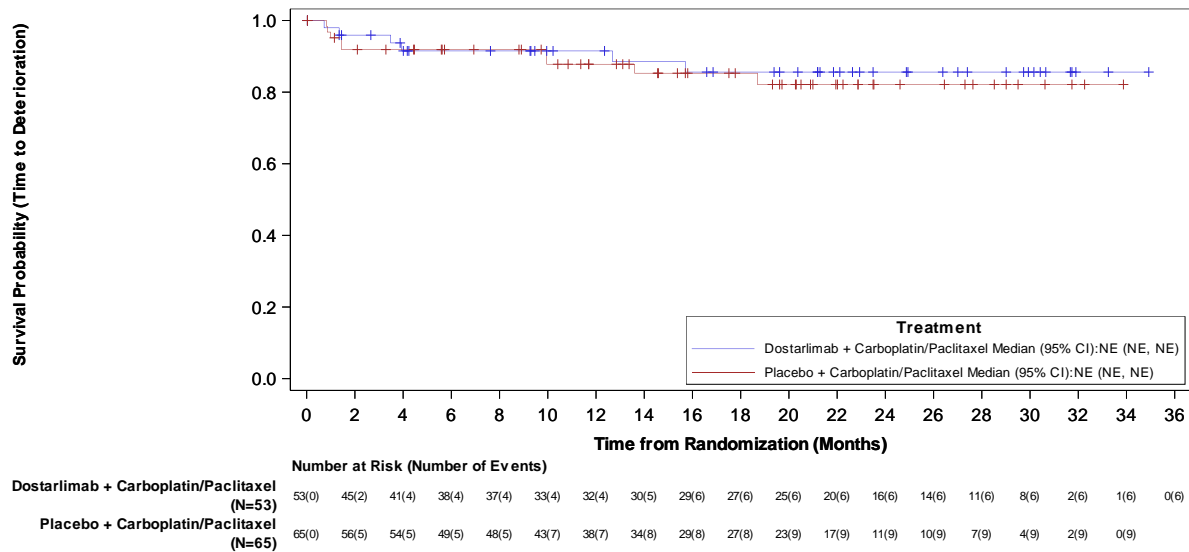


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

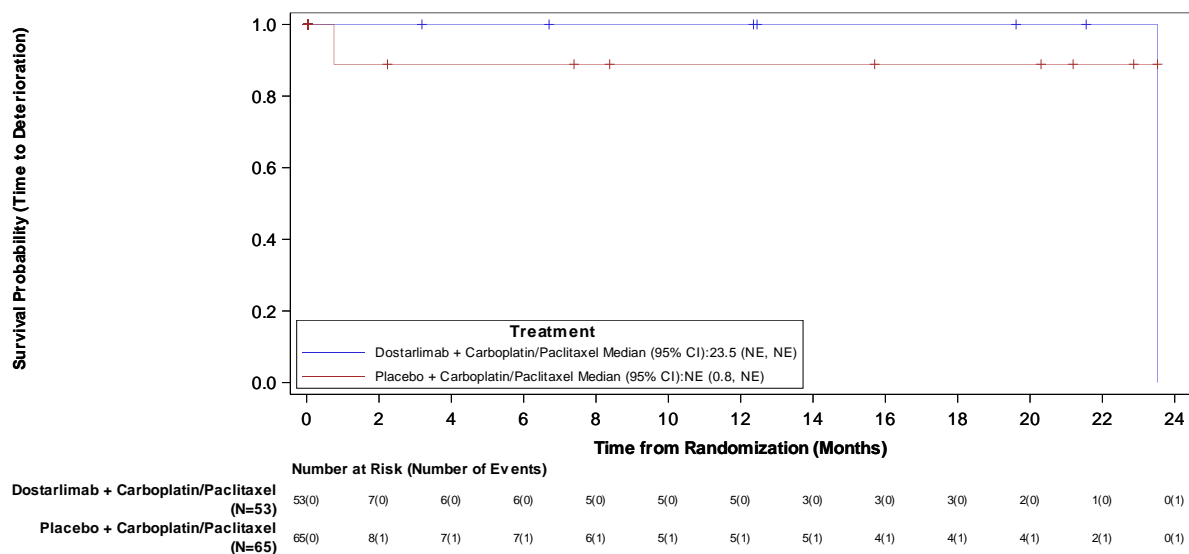


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

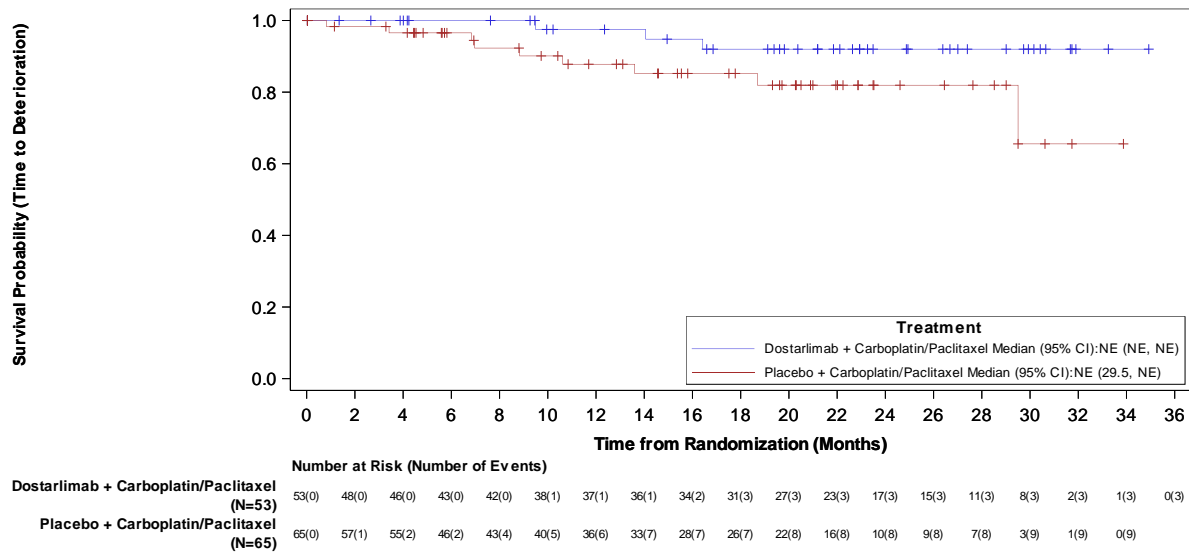


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

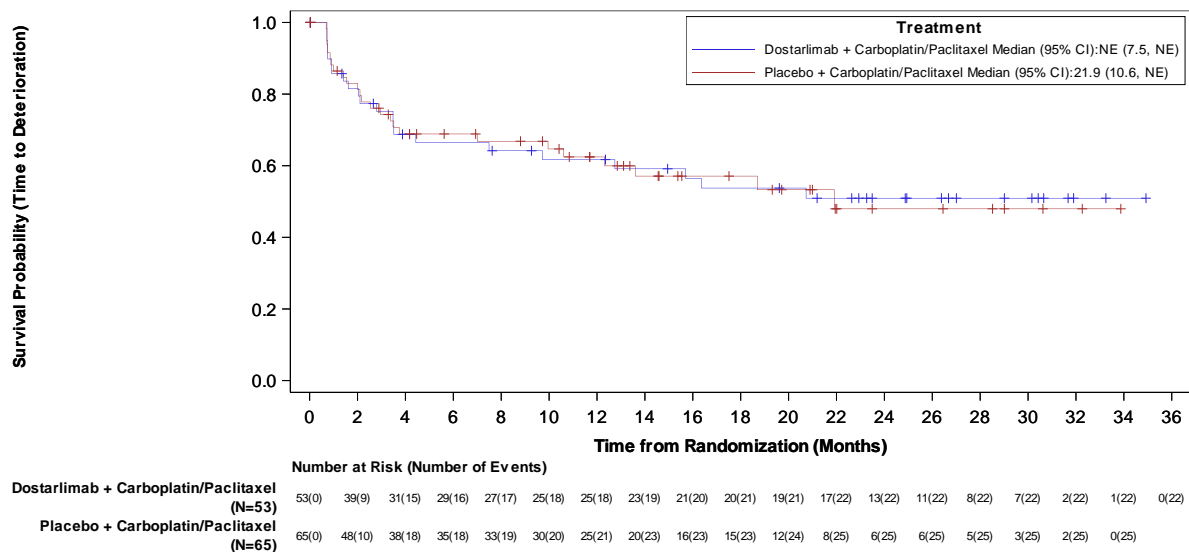


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

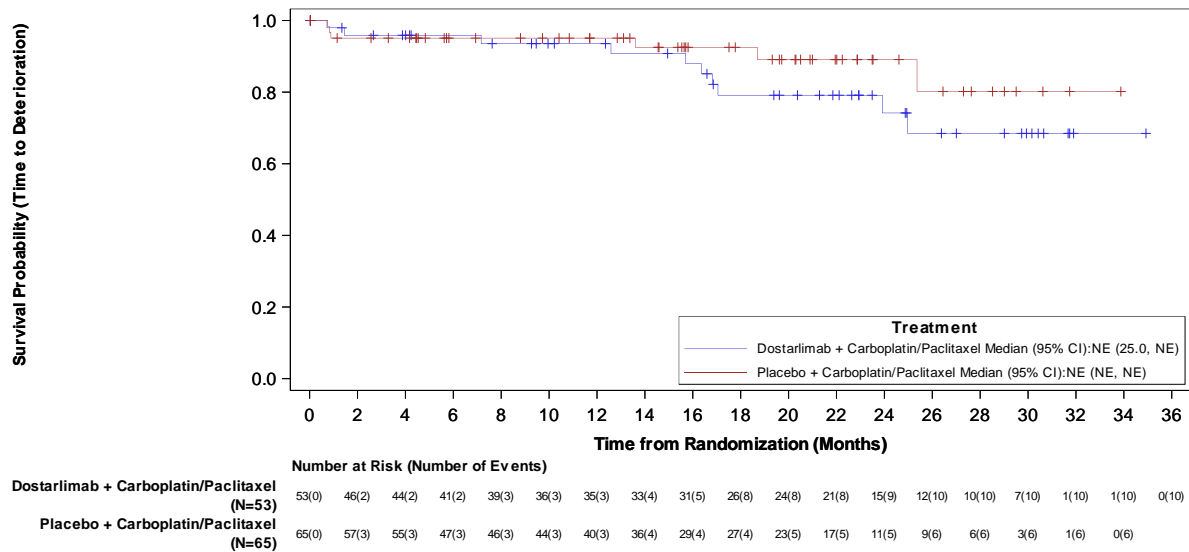


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

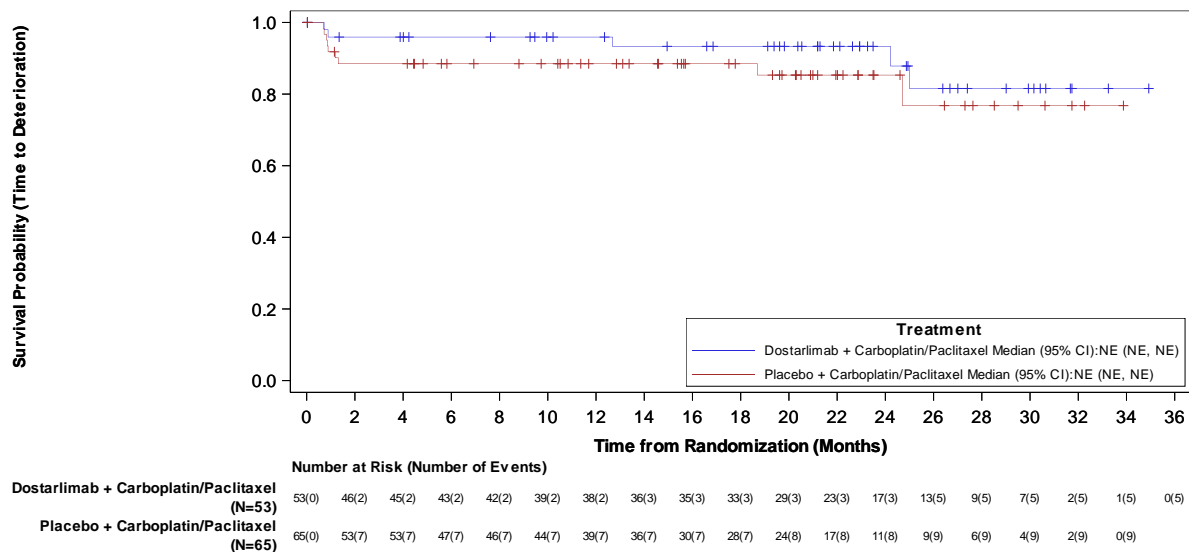


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

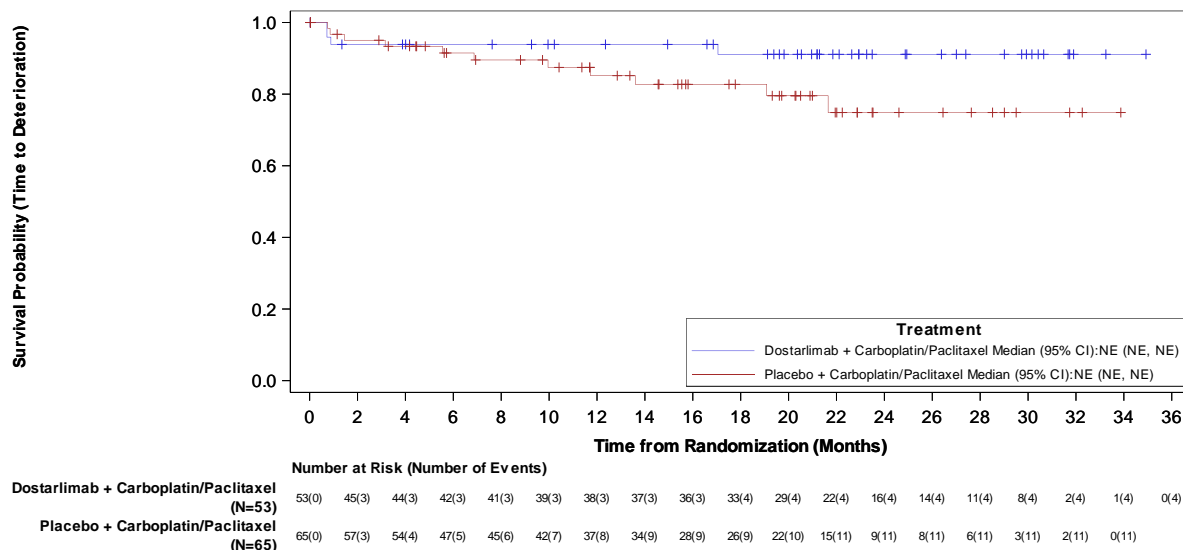


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS</b>								
EQ-5D-5L VAS	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	1,16 [0,396; 3,380]	0,7888
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
Erschöpfung	53	11 (20,8)	NBB [25,0; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [23,2; NBB]	0,99 [0,427; 2,316]	0,9857
Übelkeit und Erbrechen	53	6 (11,3)	NBB [27,8; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,66 [0,186; 2,378]	0,5269
Schmerzen	53	16 (30,2)	NBB [21,5; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	<b>0,44 [0,195; 1,013]</b>	<b>0,0463</b>
Dyspnoe	53	5 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,65 [0,172; 2,480]	0,5287

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Schlaflosigkeit	53	5 (9,4)	NBB [27,8; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	1,60 [0,525; 4,865]	0,4090
Appetitverlust	53	9 (17,0)	NBB [27,8; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,210; 1,671]	0,3193
Verstopfung	53	11 (20,8)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,61 [0,252; 1,488]	0,2769
Diarrhö	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	6,32 [0,756; 52,900]	0,0516
Finanzielle Schwierigkeiten	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,289; 2,630]	0,8085
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen</b>								
Lymphödem	53	5 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0,57 [0,134; 2,460]	0,4496
Urologische Beschwerden	53	10 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,63 [0,236; 1,676]	0,3498
Gastrointestinale Beschwerden	53	8 (15,1)	NBB [27,8; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [0,600; 3,680]	0,3886
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	3,07 [0,633; 14,846]	0,1415
Sexuelle / Vaginale Probleme	53	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Rücken- und Beckenschmerzen	53	12 (22,6)	NBB [25,0; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,480; 2,384]	0,8573
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	3,72 [0,372; 37,200]	0,2334
Muskulärer Schmerz	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	1,76 [0,312; 9,966]	0,5159
Haarausfall	53	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Geschmacksveränderung	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	1,47 [0,425; 5,075]	0,5411
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um $\geq 15$ Punkte, des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4902, Tabelle 2.6002 und Tabelle 2.7102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung (ergänzend dargestellt)***

#### EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung.

#### EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskala „Schmerzen“ zugunsten der Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,195; 1,013];  $p = 0,0463$ ). Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen ist (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Für alle Einzelsymptome und weiteren Symptomskalen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

#### EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung.

In Abbildung 4-66 bis Abbildung 4-85 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die VAS des EQ-5D-5L sowie Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

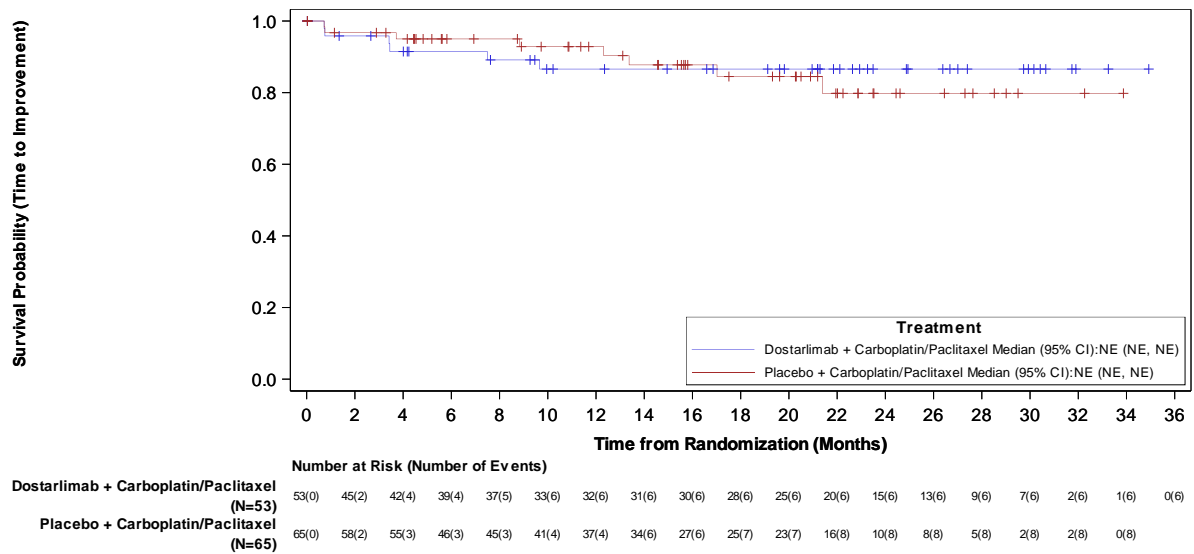


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS ( $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

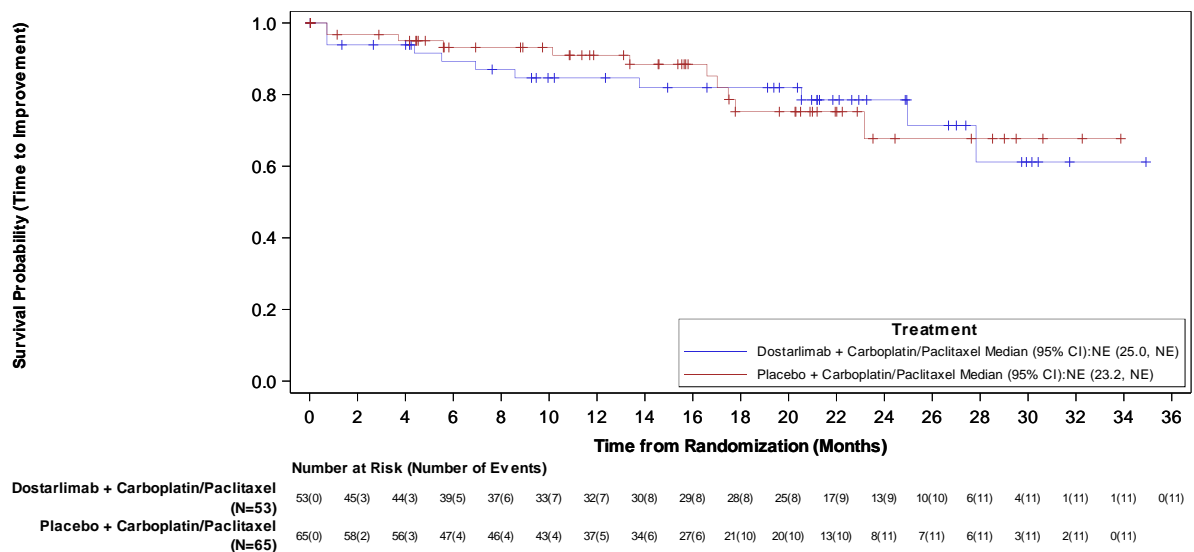


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

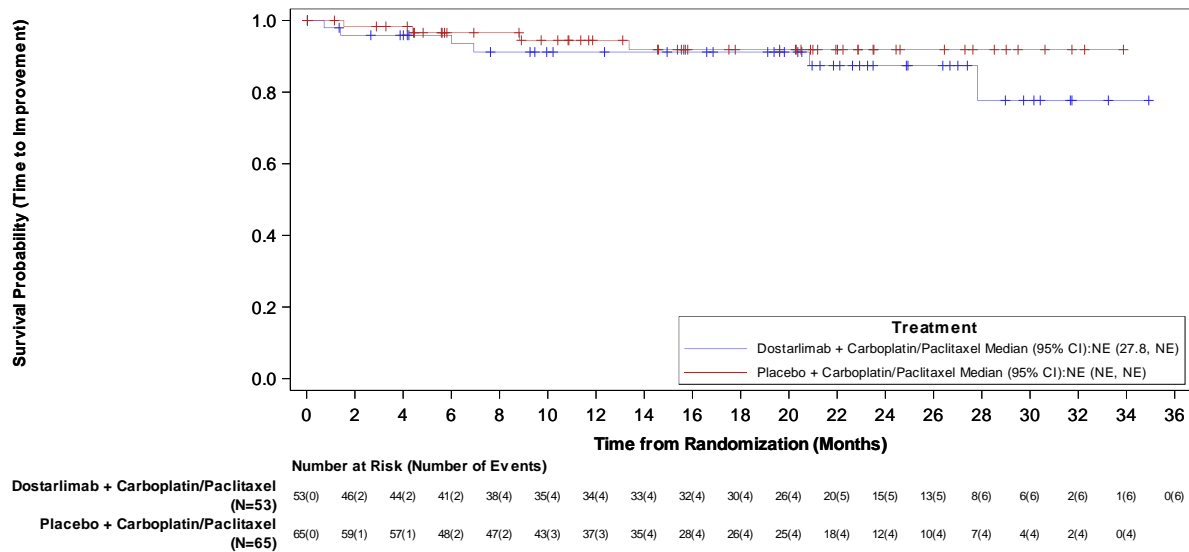


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

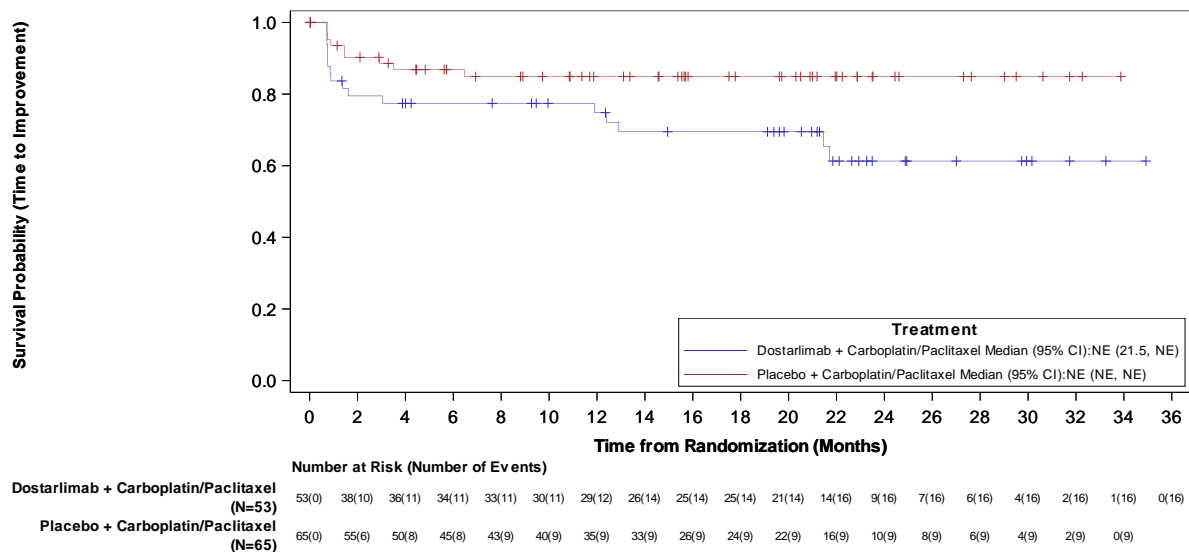


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



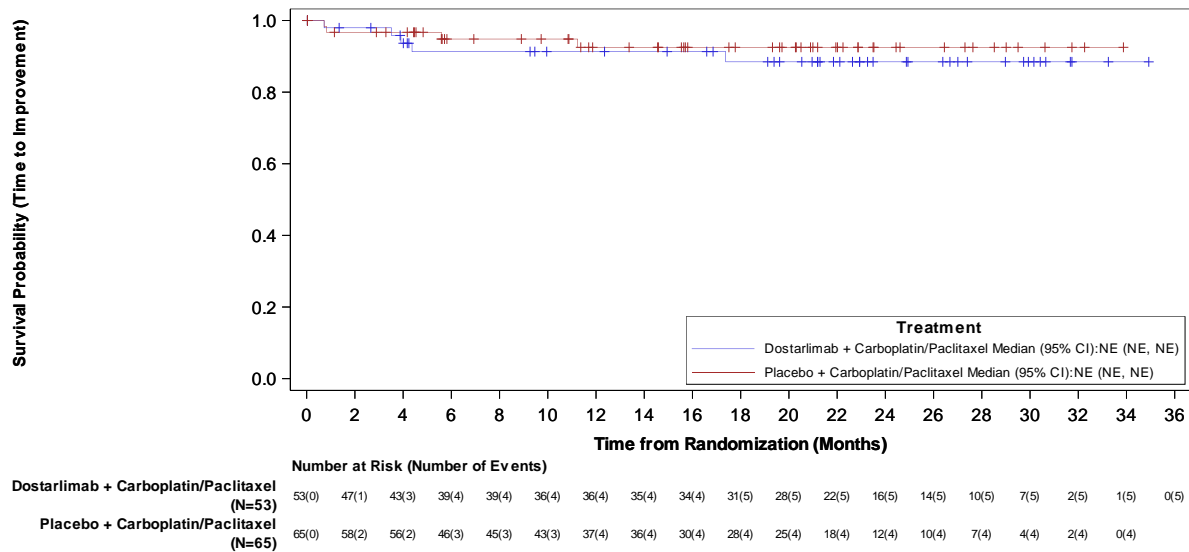


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

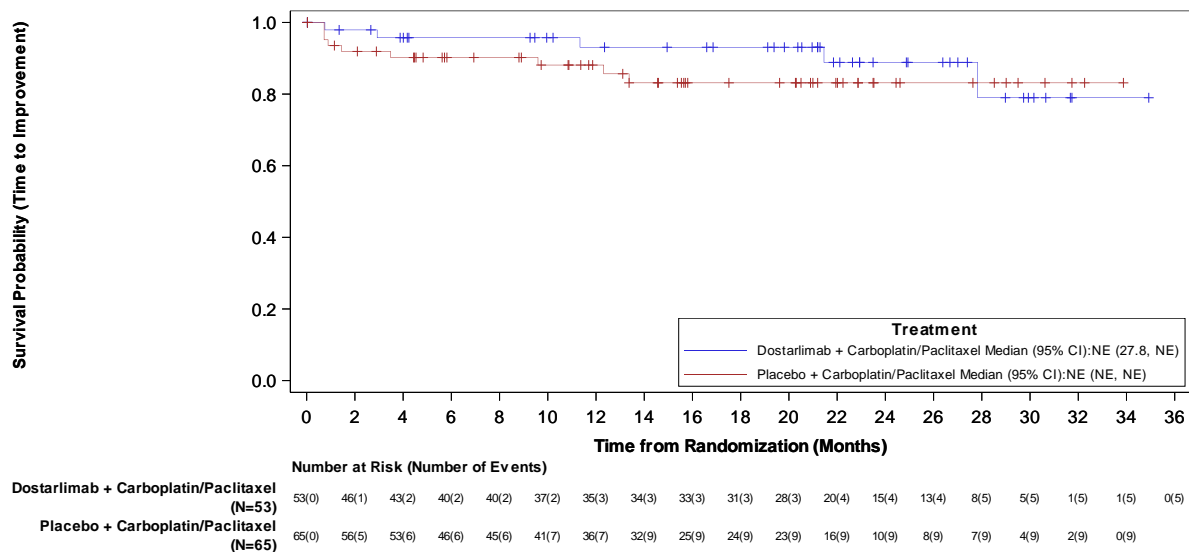


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

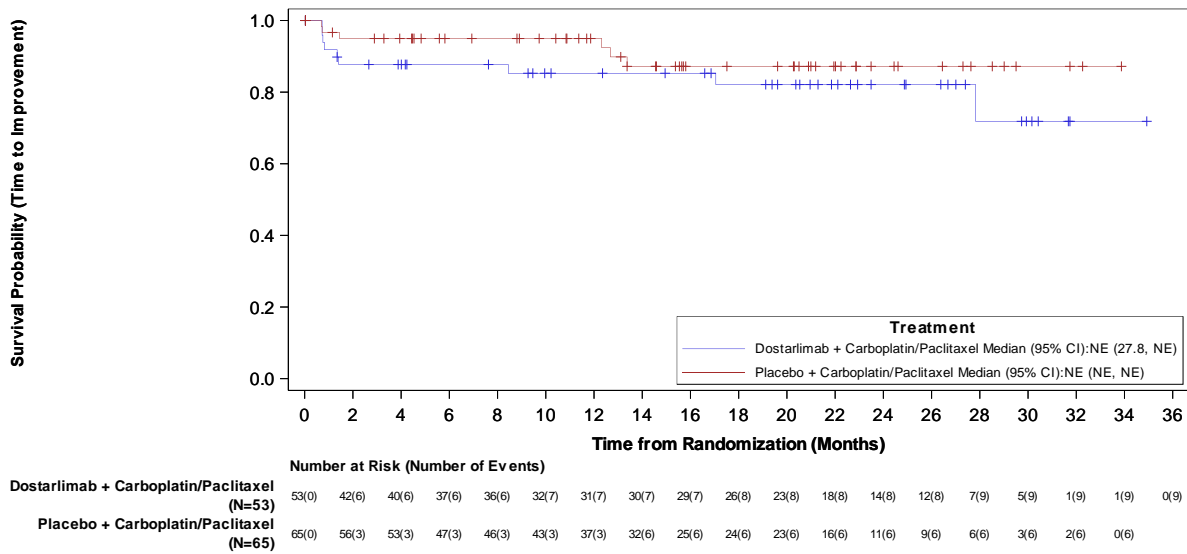


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

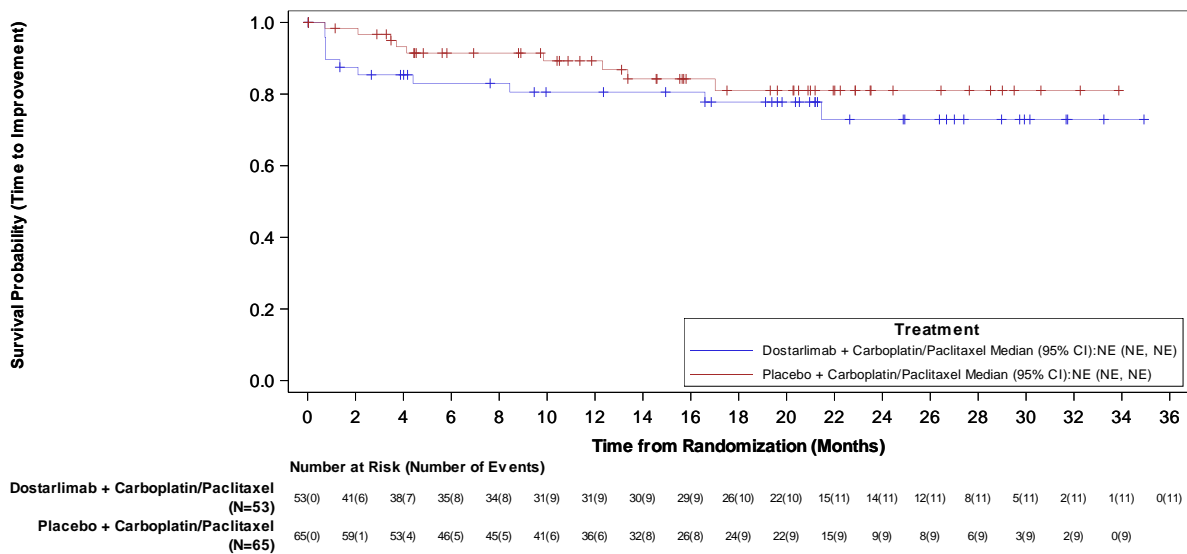


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

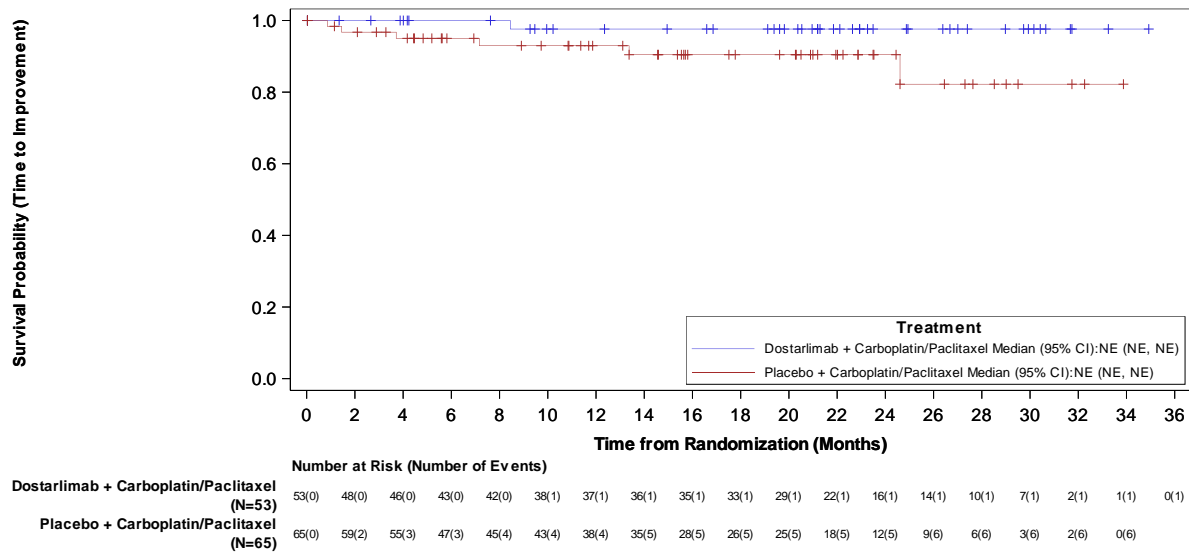


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

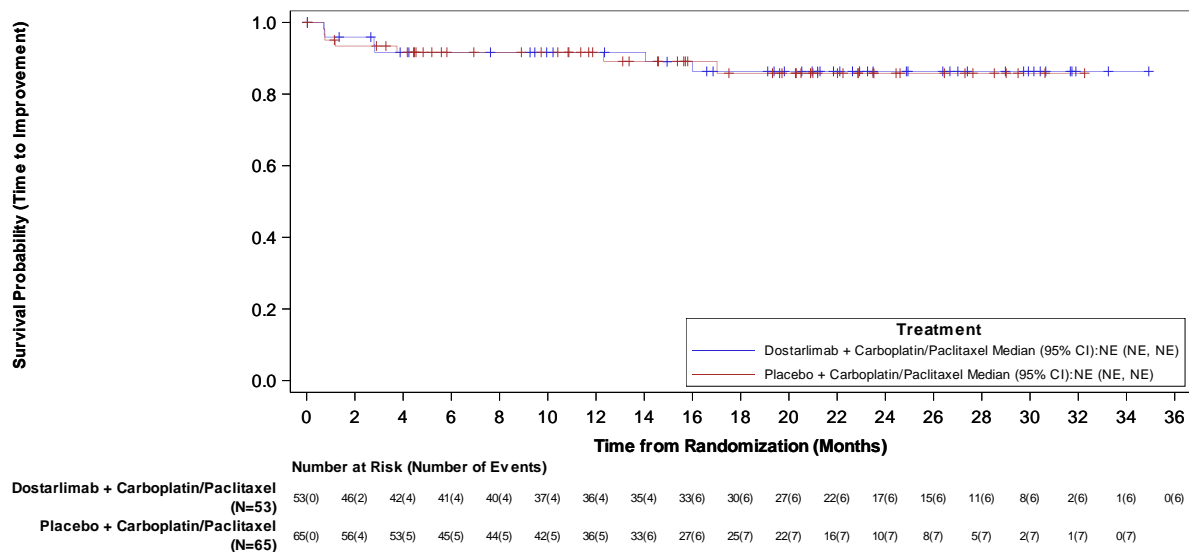


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

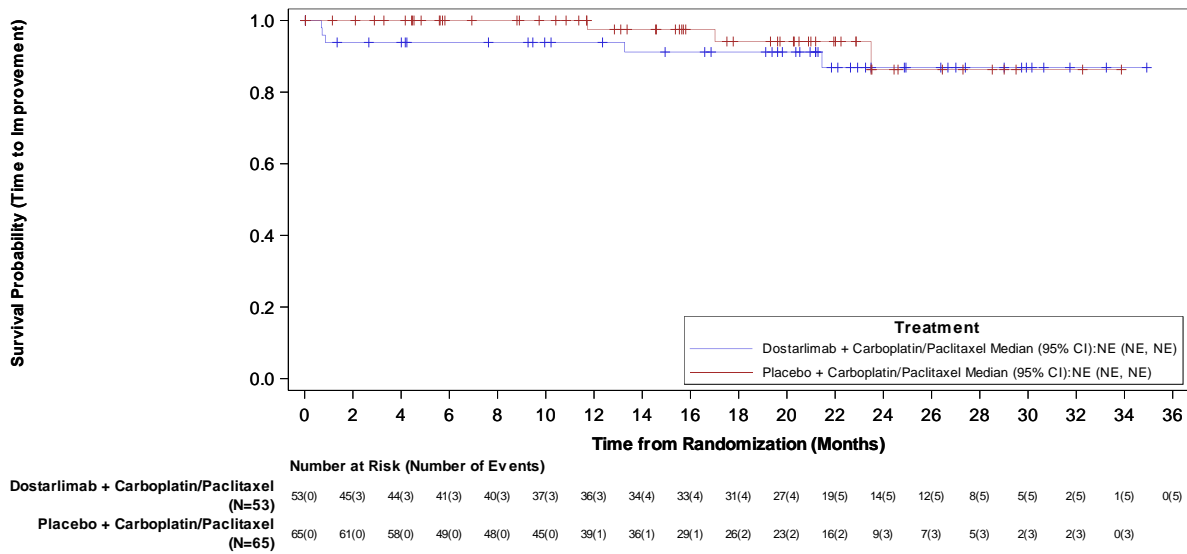


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

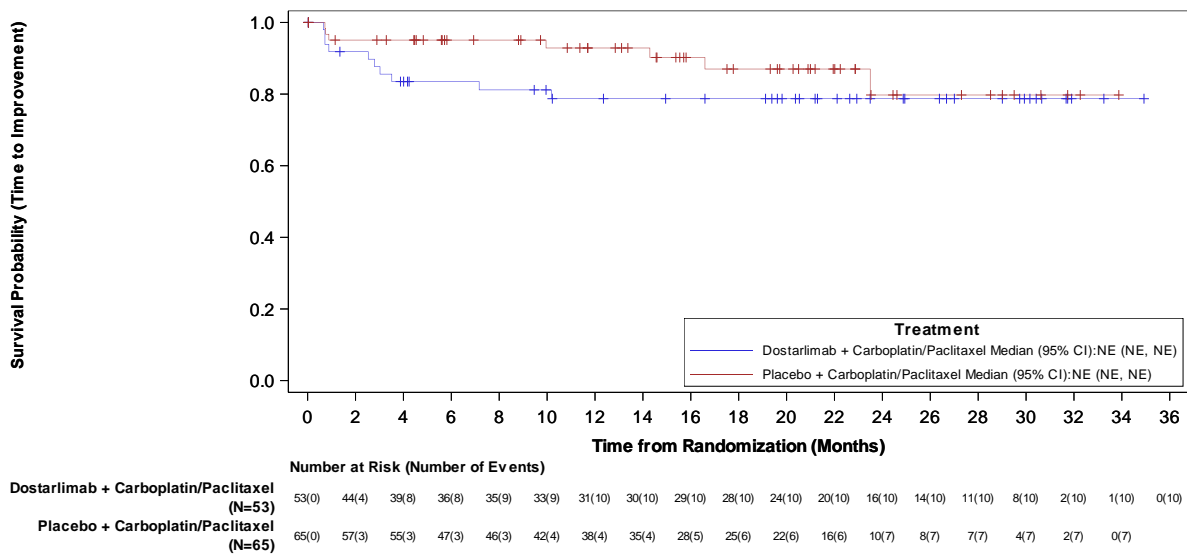


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

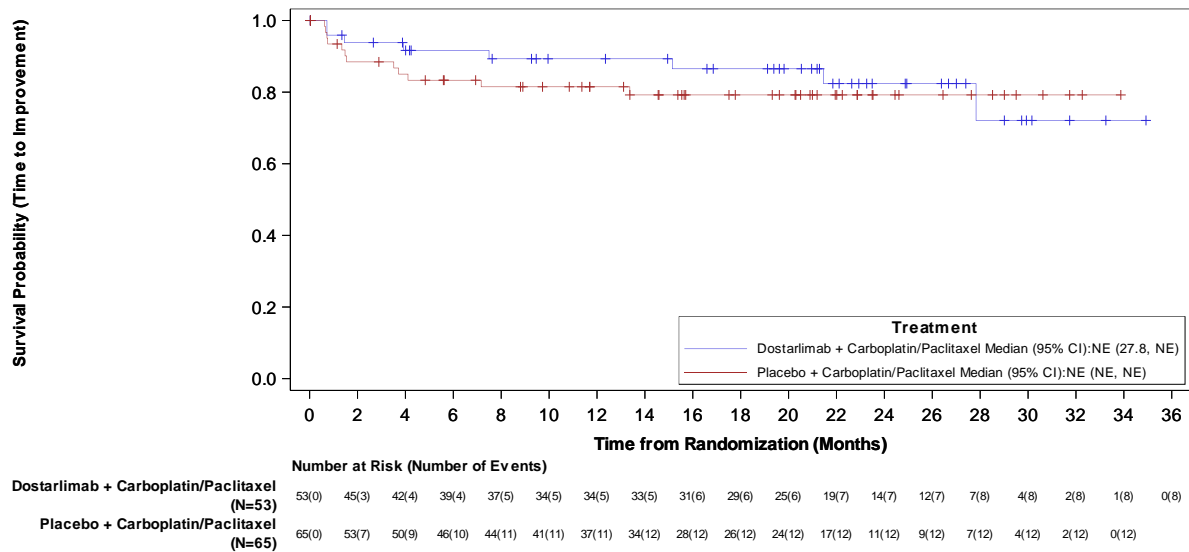


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

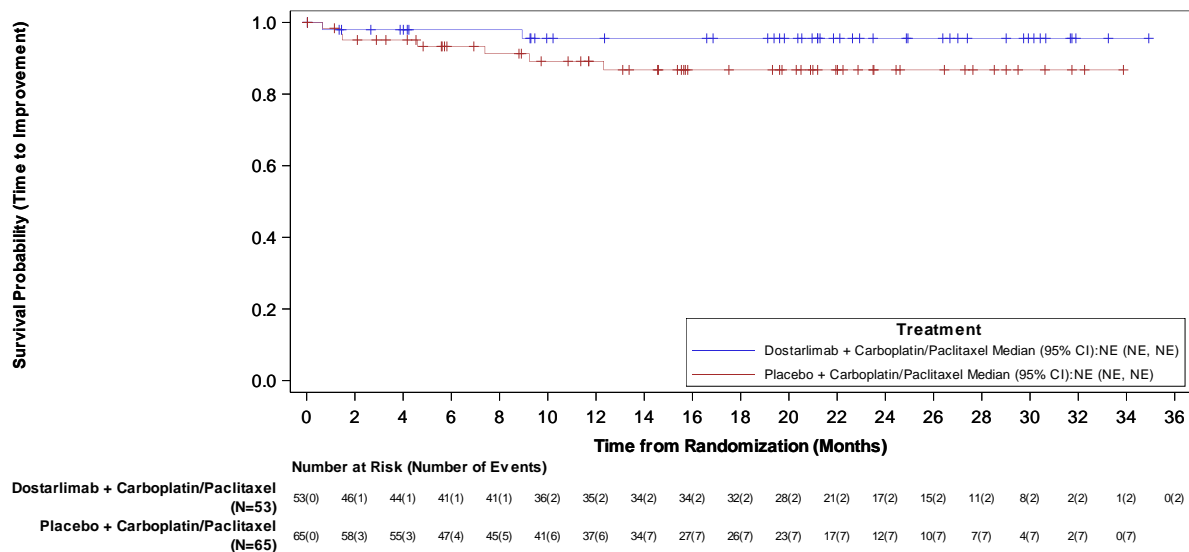


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

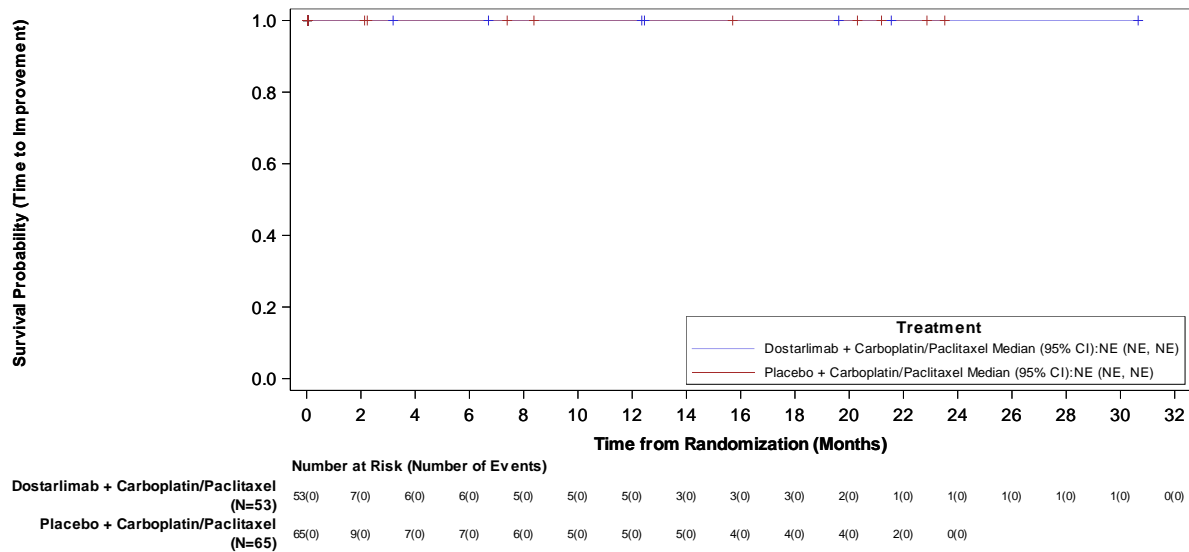


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

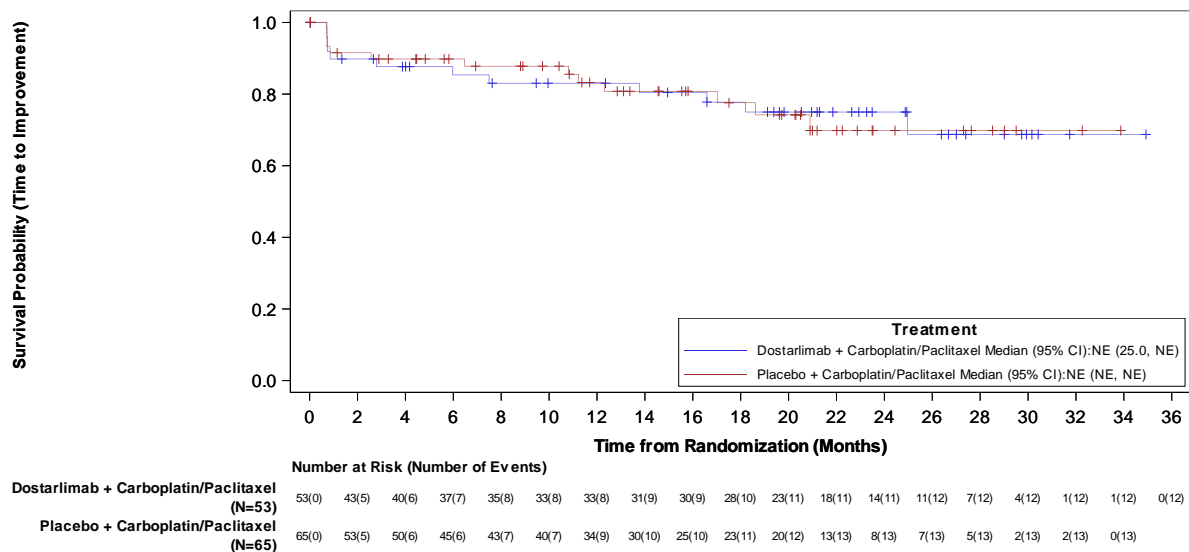


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT 213361 (RUBY) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

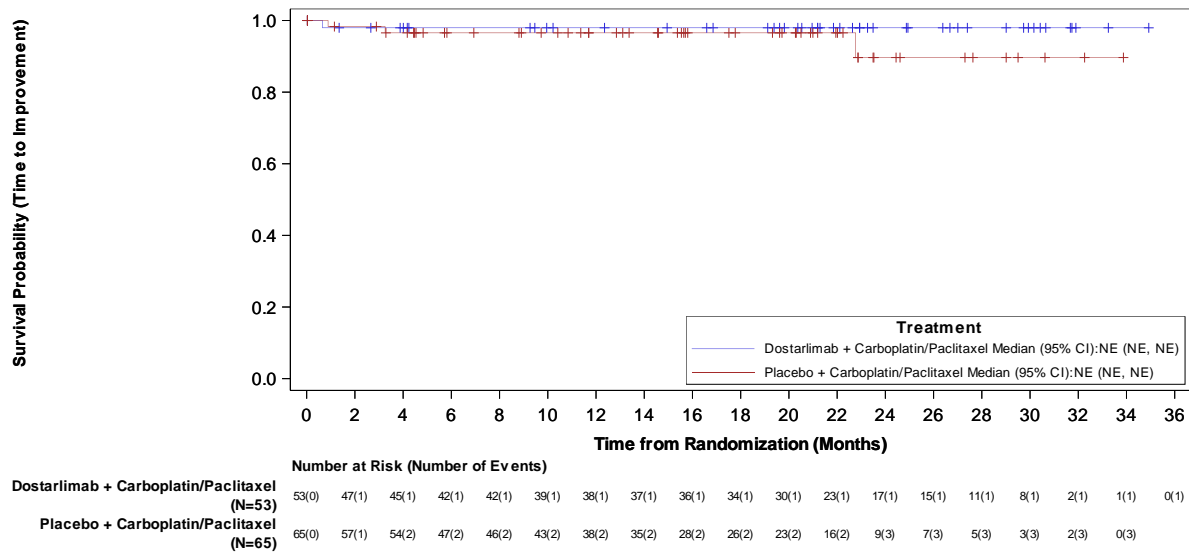


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

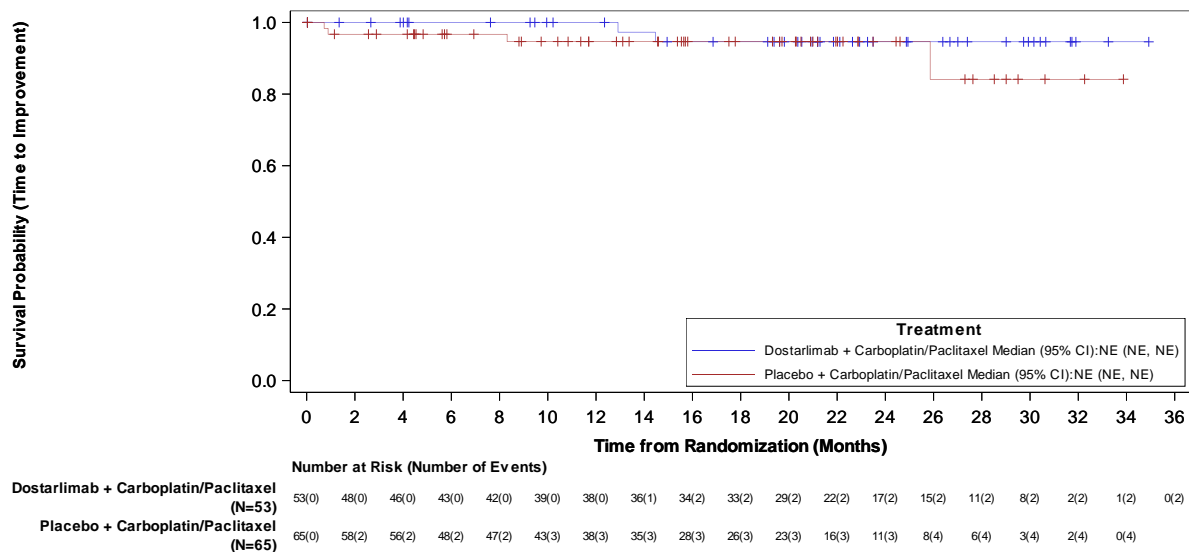


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

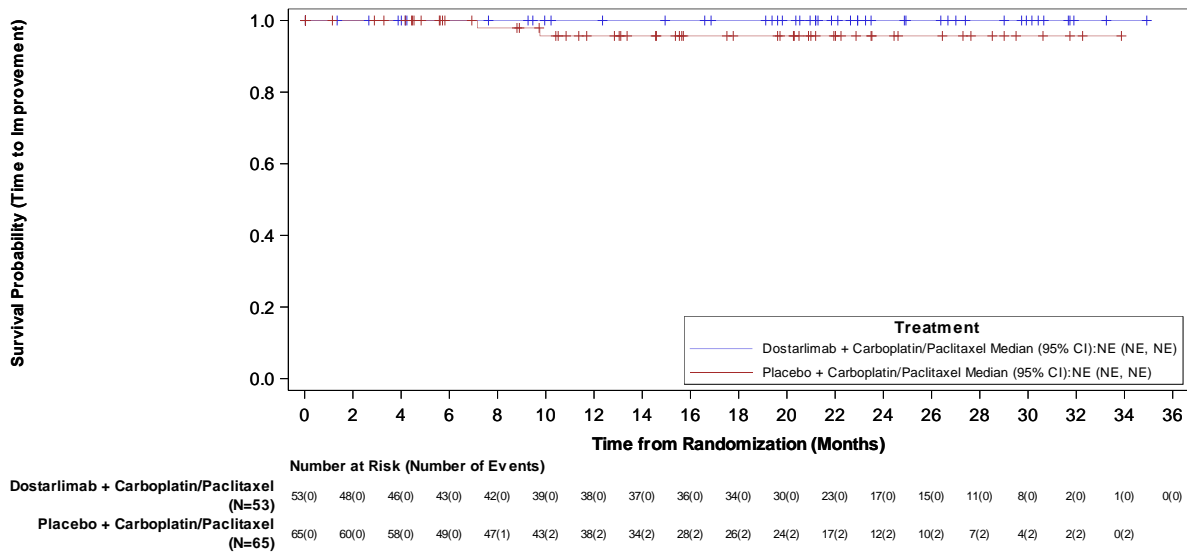


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

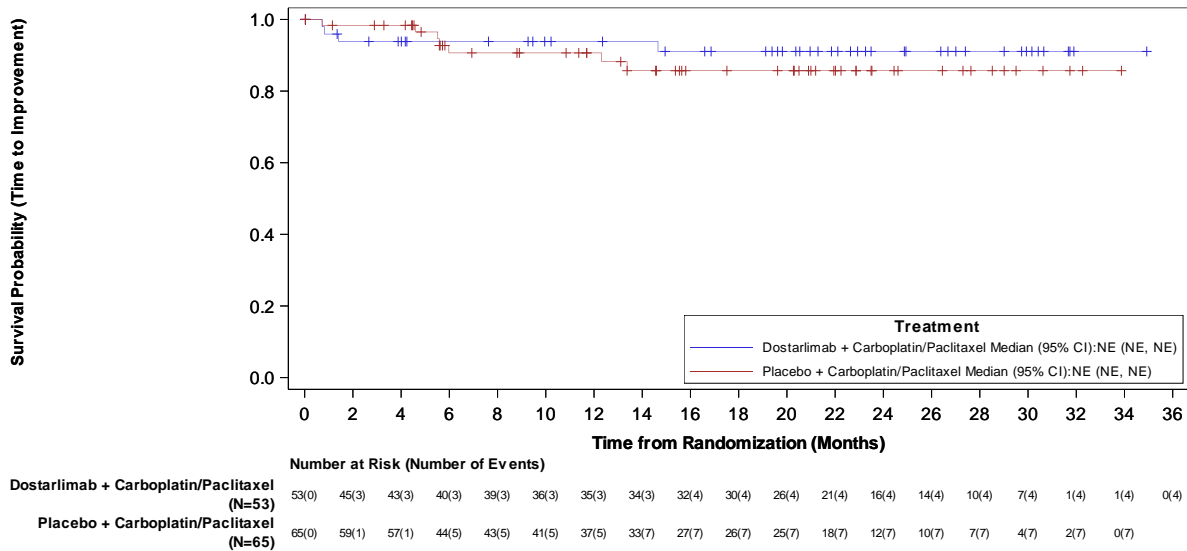


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



**MMRM (Mixed Model for Repeated Measurements) (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	LS Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EQ-5D-5L VAS</b>								
EQ-5D-5L VAS	53	48 (90,6)	5,3 [1,4; 9,2]	65	61 (93,8)	-1,3 [-4,9; 2,3]	6,6 [1,3; 11,8] 0,0146	0,47 [0,08; 0,85]
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
Erschöpfung	53	49 (92,5)	-1,4 [-6,2; 3,4]	65	61 (93,8)	6,5 [1,9; 11,1]	-7,9 [-14,5; -1,3] 0,0198	-0,44 [-0,82; -0,06]
Übelkeit und Erbrechen	53	49 (92,5)	-0,1 [-2,9; 2,7]	65	61 (93,8)	3,6 [0,8; 6,4]	-3,7 [-7,6; 0,3] 0,0695	-0,34 [-0,72; 0,03]
Schmerzen	53	49 (92,5)	-5,8 [-10,9; -0,7]	65	62 (95,4)	3,0 [-2,0; 8,0]	-8,8 [-15,9; -1,7] 0,0151	-0,45 [-0,83; -0,07]
Dyspnoe	53	49 (92,5)	1,2 [-3,4; 5,8]	65	61 (93,8)	8,7 [4,2; 13,1]	-7,5 [-13,9; -1,1] 0,0227	-0,44 [-0,82; -0,06]
Schlaflosigkeit	53	48 (90,6)	-3,9 [-9,6; 1,9]	65	62 (95,4)	2,7 [-2,8; 8,3]	-6,6 [-14,6; 1,3] 0,1022	-0,31 [-0,69; 0,07]
Appetitverlust	53	49 (92,5)	-4,6 [-9,6; 0,3]	65	60 (92,3)	1,3 [-3,7; 6,3]	-5,9 [-12,9; 1,1] 0,0984	-0,31 [-0,69; 0,07]
Verstopfung	53	48 (90,6)	-6,7 [-11,0; -2,4]	65	61 (93,8)	-1,1 [-5,3; 3,2]	-5,6 [-11,6; 0,4] 0,0672	-0,35 [-0,73; 0,03]
Diarrhö	53	49 (92,5)	3,1 [-0,7; 6,8]	65	62 (95,4)	2,8 [-1,0; 6,5]	0,3 [-5,0; 5,7] 0,9073	0,02 [-0,35; 0,40]
Finanzielle Schwierigkeiten	53	49 (92,5)	-3,1 [-8,5; 2,3]	65	61 (93,8)	2,0 [-3,0; 7,0]	-5,1 [-12,5; 2,4] 0,1788	-0,26 [-0,64; 0,12]
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen</b>								

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	LS Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g <sup>f</sup> [95 %-KI]
Lymphödem	53	49 (92,5)	1,8 [-3,1; 6,6]	65	62 (95,4)	11,3 [6,7; 15,9]	-9,5 [-16,2; -2,9] 0,0053	-0,53 [-0,91; -0,15]
Urologische Beschwerden	53	49 (92,5)	-5,9 [-9,7; -2,2]	65	61 (93,8)	0,1 [-3,3; 3,6]	-6,1 [-10,9; -1,2] 0,0150	-0,44 [-0,83; -0,06]
Gastrointestinale Beschwerden	53	49 (92,5)	-2,0 [-5,3; 1,3]	65	61 (93,8)	0,5 [-2,6; 3,6]	-2,5 [-7,0; 2,0] 0,2801	-0,20 [-0,58; 0,17]
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	53	49 (92,5)	7,1 [1,3; 12,9]	65	62 (95,4)	8,0 [2,7; 13,4]	-0,9 [-8,8; 6,9] 0,8144	-0,04 [-0,42; 0,33]
Sexuelle/Vaginale Probleme	53	7 (13,2)	0,3 [-13,5; 14,2]	65	9 (13,8)	2,9 [-9,6; 15,4]	-2,6 [-21,2; 16,0] 0,7683	-0,14 [-1,13; 0,85]
Rücken- und Beckenschmerzen	53	49 (92,5)	-12,0 [-17,5; -6,6]	65	59 (90,8)	-4,0 [-9,4; 1,5]	-8,1 [-15,8; -0,3] 0,0407	-0,39 [-0,78; -0,01]
Kribbel- / Taubheitsgefühl	53	49 (92,5)	29,2 [22,1; 36,2]	65	59 (90,8)	32,8 [25,9; 39,7]	-3,6 [-13,5; 6,3] 0,4680	-0,14 [-0,52; 0,24]
Muskulärer Schmerz	53	49 (92,5)	14,5 [8,5; 20,5]	65	61 (93,8)	14,4 [8,8; 20,1]	0,1 [-8,2; 8,3] 0,9880	0,00 [-0,37; 0,38]
Haarausfall	53	49 (92,5)	28,1 [22,6; 33,6]	65	61 (93,8)	28,6 [23,3; 33,8]	-0,5 [-8,1; 7,2] 0,9055	-0,02 [-0,40; 0,35]
Geschmacks- veränderung	53	49 (92,5)	4,5 [-0,5; 9,5]	65	61 (93,8)	9,7 [4,9; 14,6]	-5,2 [-12,2; 1,7] 0,1372	-0,28 [-0,66; 0,10]

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Anzahl der Patientinnen, die in die Analyse gingen

d: Mittlere Änderung in Studienverlauf berechnet mittels MMRM

e: Berechnet mittels MMRM. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen dar

f: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: Tabelle 2.4302, Tabelle 2.5402 und Tabelle 2.6502 (<sup>35</sup>GSK, 2023)

EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) schließt jedoch den Wert 0,2 ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

EORTC QLQ-C30

Für die Symptom- und Einzelskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskalen „Erschöpfung“ und „Schmerzen“ sowie das Einzelsymptom „Dyspnoe“. Da das 95 %-KI der SMD den Wert -0,2 einschließt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskalen „Lymphödem“, „Urologische Beschwerden“ und „Rücken- und Beckenschmerzen“. Da das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert -0,2 einschließt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen.

***Auswertung über den Studienverlauf***EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	50	63
Mittelwert (SD)	74,4 (22,59)	78,0 (20,02)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 90,0)	78,0 (60,0; 85,0)
Min, Max	10; 100	10; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	60
Mittelwert (SD)	4,9 (18,85)	0 (11,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 10,0)	0 (-5,0; 5,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-50; 75	-35; 30
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	59
Mittelwert (SD)	1,0 (23,79)	-0,2 (16,39)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 5,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-81; 80	-40; 55
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	58
Mittelwert (SD)	2,3 (17,35)	0,1 (17,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 8,5)	0 (-6,0; 10,0)
Min, Max	-25; 80	-45; 55
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	54
Mittelwert (SD)	2,7 (22,39)	-3,6 (17,31)
Median (Q1; Q3)	3,0 (-5,0; 10,0)	0 (-5,0; 5,0)
Min, Max	-65; 80	-60; 20
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	51
Mittelwert (SD)	3,4 (20,55)	-2,1 (20,25)
Median (Q1; Q3)	1,5 (-5,0; 10,0)	0 (-10,0; 10,0)
Min, Max	-45; 80	-50; 60
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	43	55
Mittelwert (SD)	3,7 (17,45)	-3,0 (18,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0, 10,0)	0 (-12,5, 10,0)
Min, Max	-45; 80	-55; 35
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	37	48
Mittelwert (SD)	5,0 (17,63)	1,8 (16,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0, 10,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-45; 80	-45; 55
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	38	40
Mittelwert (SD)	6,2 (17,75)	1,0 (15,06)
Median (Q1; Q3)	4,0 (-4,0; 15,0)	2,5 (-5,0; 10,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-25; 80	-55; 30
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	33	33
Mittelwert (SD)	5,9 (18,71)	1,0 (20,34)
Median (Q1; Q3)	4,0 (0; 10,0)	3,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-45; 80	-55; 50
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	32
Mittelwert (SD)	4,9 (17,59)	2,7 (18,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	1,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-35; 80	-45; 60
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	8,5 (17,11)	-0,9 (15,64)
Median (Q1; Q3)	5,0 (0; 10,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-10; 79	-35; 20
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	32	24
Mittelwert (SD)	6,7 (16,28)	-3,1 (17,24)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-1,5; 11,5)	0 (-10,0; 10,0)
Min, Max	-20; 70	-50; 15
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	10,0 (16,23)	-3,5 (18,54)
Median (Q1; Q3)	5,0 (0; 15,0)	0 (-10,0; 10,0)
Min, Max	-10; 71	-55; 21
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	29	25
Mittelwert (SD)	9,2 (17,58)	-1,7 (17,38)
Median (Q1; Q3)	4,0 (0; 15,0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-10; 75	-55; 25
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	9,0 (16,93)	-1,5 (16,95)
Median (Q1; Q3)	5,0 (0; 15,0)	0 (-10,0; 10,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-20; 70	-50; 20
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	28	18
Mittelwert (SD)	8,4 (18,23)	-2,4 (19,27)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-3,5; 14,0)	1,0 (-5,0; 5,0)
Min, Max	-12; 80	-55; 30
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	9,3 (17,57)	1,3 (14,33)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-3,0; 13,0)	3,0 (-1,0; 10,0)
Min, Max	-10; 70	-40; 22
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	26	17
Mittelwert (SD)	6,2 (11,43)	-1,6 (16,65)
Median (Q1; Q3)	5,0 (0; 10,0)	0 (-2,0; 10,0)
Min, Max	-15; 40	-55; 15
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	8,5 (13,16)	-3,0 (15,15)
Median (Q1; Q3)	7,5 (0; 15,0)	0 (-10,0; 5,0)
Min, Max	-12; 40	-45; 19
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	4,2 (10,47)	-3,0 (15,91)
Median (Q1; Q3)	1,0 (-3,0; 10,0)	0 (-5,0; 5,0)
Min, Max	-10; 30	-45; 15
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	7,6 (11,26)	-2,4 (19,94)
Median (Q1; Q3)	6,5 (-1,0; 13,0)	0 (-10,0; 5,0)
Min, Max	-5; 30	-45; 25
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	5,6 (13,70)	3,9 (11,40)
Median (Q1; Q3)	3,0 (-5,0; 10,0)	0 (0; 10,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-18; 31	-10; 25
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	10,0 (12,07)	-2,0 (11,92)
Median (Q1; Q3)	10,0 (4,0; 14,0)	0 (-10,0; 3,0)
Min, Max	-10; 30	-20; 15
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	9,8 (15,31)	4,0 (8,94)
Median (Q1; Q3)	12,5 (0; 20,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-18; 30	0; 20
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	9,3 (10,53)	7,7 (15,04)
Median (Q1; Q3)	10,5 (-0,5; 18,5)	0 (-2,0; 25,0)
Min, Max	-5; 22	-2; 25
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	12,8 (8,66)	7,7 (10,79)
Median (Q1; Q3)	12,0 (7,0; 18,5)	3,0 (0; 20,0)
Min, Max	3; 24	0; 20
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	13,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	13,0 (13,0; 13,0)	0 (0; 0)
Min, Max	13; 13	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-10,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-10,0 (-10,0; -10,0)	
Min, Max	-10; -10	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	61
Mittelwert (SD)	-8,6 (24,04)	-14,6 (19,41)
Median (Q1; Q3)	-5,0 (-17,5; 0)	-10,0 (-20,0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-81; 70	-60; 20
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	61
Mittelwert (SD)	14,1 (18,70)	10,2 (14,92)
Median (Q1; Q3)	10,0 (2,0; 20,0)	10 (0; 20,0)
Min, Max	-20; 80	-35; 60
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen werde im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.6302 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

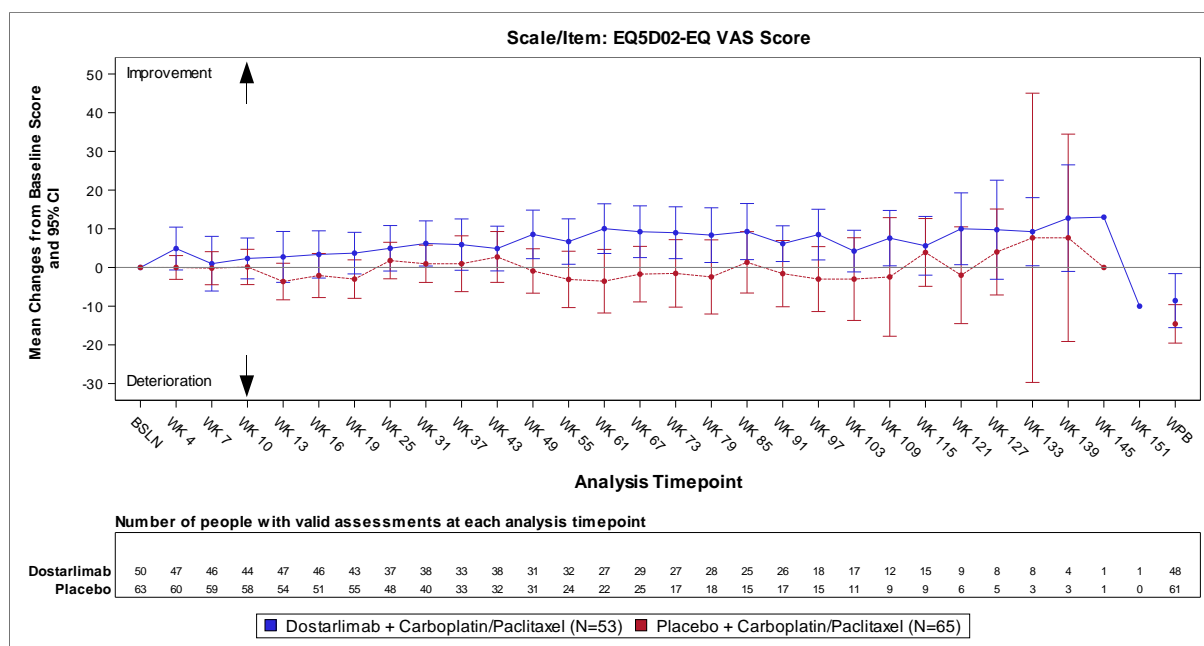


Abbildung 4-86: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-36 und Abbildung 4-86 zeigen, dass Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, über den Studienverlauf tendenziell eine Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores zeigten, wohingegen Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, überwiegend eine Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS-



Scores zeigten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

### EORTC QLQ-C30

#### *Symptomskala: Erschöpfung*

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	33,9 (25,17)	35,1 (27,66)
Median (Q1; Q3)	33,0 (11,0; 44,0)	33,0 (11,0; 56,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	-1,7 (22,29)	4,3 (22,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-56; 67	-45; 67
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	-1,5 (24,66)	3,3 (22,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-45; 78
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	3,7 (18,46)	5,6 (23,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	11,0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-39; 56	-45; 78
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	1,8 (26,44)	10,3 (27,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 19,3)	11,0 (0; 23,0)
Min, Max	-89; 78	-56; 89
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	2,8 (24,31)	11,1 (31,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	11,0 (0; 23,0)
Min, Max	-56; 56	-67; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	3,9 (22,44)	15,3 (24,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	19,3 (0; 33,0)
Min, Max	-45; 56	-45; 67
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	-3,7 (22,16)	-0,8 (25,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-45; 56	-67; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-3,7 (19,15)	-1,0 (25,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-44; 34	-67; 45
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-4,1 (18,62)	8,7 (27,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	11,0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-34; 34	-45; 78
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-5,7 (18,79)	2,7 (26,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	11,0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-44; 23	-67; 56
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	-5,3 (16,65)	5,3 (32,65)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	0 (-11,0; 28,0)
Min, Max	-34; 22	-56; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-2,8 (19,90)	8,7 (22,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-44; 45	-22; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-9,8 (19,50)	5,9 (30,49)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 0)	-5,5 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-45; 23	-56; 67
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-5,9 (17,23)	10,2 (16,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 11,0)	11,0 (0; 17,0)
Min, Max	-45; 23	-22; 45
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-5,4 (20,19)	0,1 (29,20)
Median (Q1; Q3)	-5,5 (-22,0; 11,0)	-11,0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-44; 33	-56; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-0,2 (19,50)	-1,3 (24,76)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	-5,5 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-34; 40	-45; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-0,2 (23,47)	-4,5 (22,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 12,0)	-11,0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-56; 45	-56; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	0,5 (21,38)	0,6 (22,45)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-33; 45	-45; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-6,1 (19,41)	-2,9 (14,68)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-33; 33	-33; 22
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-3,2 (14,49)	-7,0 (18,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 0)	11,0 (-11,0; 0)
Min, Max	-22; 22	-45; 23
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	0 (16,25)	-1,2 (17,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 16,5)	11,0 (-11,0; 0)
Min, Max	-22; 22	-11; 44
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-3,7 (15,92)	1,4 (27,59)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	-11,0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-33; 22	-33; 45
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-11,0 (19,05)	-3,5 (15,37)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 0)	-5,5 (-11,0; 0)
Min, Max	-33; 22	-22; 23
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-11,0 (24,95)	-2,0 (25,33)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-27,5; -5,5)	0 (-22,0; 22,0)
Min, Max	-33; 44	-33; 23
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-6,9 (19,45)	4,0 (13,00)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 11,0)	11,0 (-11,0; 12,0)
Min, Max	-33; 22	-11; 12
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3

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

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-19,3 (13,84)	-3,7 (27,68)
Median (Q1; Q3)	-22,0 (-27,5; -11,0)	0 (-33,0; 22,0)
Min, Max	-33; 0	-33; 22
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-11,0 (-)	-11,0 (-)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-11,0; -11,0)	-11,0 (-11,0; -11,0)
Min, Max	-11; -11	-11; -11
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	12,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	12,0 (12,0; 12,0)	
Min, Max	12; 12	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-19,8 (20,62)	-16,3 (20,62)
Median (Q1; Q3)	-22,0 (-33,0; 0)	-11,0 (-23,0; 0)
Min, Max	-89; 11	-67; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	22,6 (23,01)	32,2 (29,21)
Median (Q1; Q3)	22,0 (11,0; 34,0)	33,0 (11,0; 45,0)
Min, Max	-44; 78	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

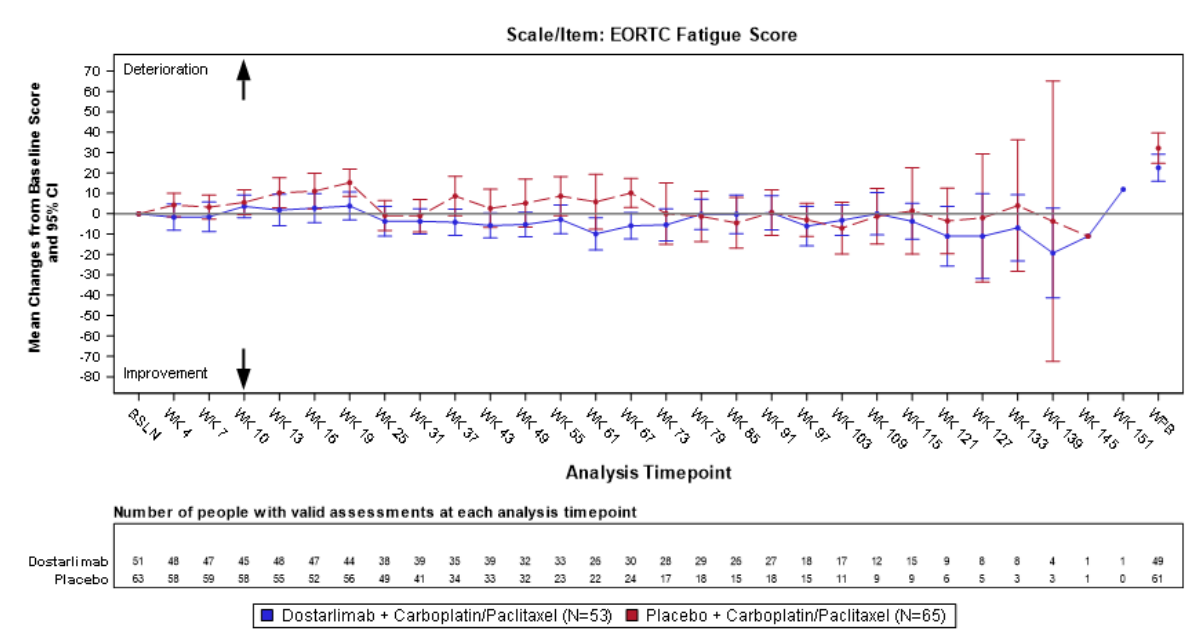


Abbildung 4-87: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Erschöpfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37 und Abbildung 4-87 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, nach einer geringfügigen Verschlechterung zu Studienbeginn im weiteren Studienverlauf tendenziell eine geringfügige Verbesserung aufwiesen. Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, zeigten dagegen nahezu ausnahmslos eine tendenzielle Verschlechterung der Symptomskala Erschöpfung. Ab Woche 79 schwankten die Werte beider Studienarme um das Ausgangsniveau. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	7,9 (18,07)	9,0 (20,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	0,7 (15,35)	3,6 (14,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-33; 50
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	0,3 (16,45)	1,4 (19,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-100; 50
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	0 (17,10)	2,3 (20,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 58	-83; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	1,2 (13,69)	1,8 (22,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-100; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	1,1 (15,76)	4,1 (20,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 8,0)
Min, Max	-33; 67	-83; 50
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-2,5 (13,54)	2,0 (19,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-83; 67
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	0,5 (16,70)	-0,9 (17,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-50; 50	-83; 50
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-3,4 (17,17)	1,0 (12,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-33; 50
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-2,8 (13,78)	-0,5 (18,50)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 17	-66; 51
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-3,8 (15,04)	0,5 (13,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-50; 33
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	-3,7 (16,78)	4,7 (18,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-50; 66
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-2,6 (15,05)	6,5 (17,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-17; 66
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-5,2 (15,46)	-1,5 (16,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 17	-50; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-2,8 (16,41)	6,3 (11,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 8,5)



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-3,6 (18,99)	4,9 (26,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 67	-33; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-0,6 (14,46)	3,8 (7,27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	0; 17
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	2,5 (18,11)	-2,2 (10,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 17
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-2,5 (22,04)	10,2 (17,28)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 67	0; 50
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-4,7 (12,65)	0 (6,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 17	-17; 17
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-3,0 (16,94)	1,5 (5,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	0; 17
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-4,3 (10,57)	1,9 (5,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-17; 17	0; 17
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-2,3 (10,75)	7,4 (8,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-17; 17	0; 17
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-0,1 (20,51)	5,5 (13,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 50	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-10,5 (17,71)	-3,4 (7,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 0	-17; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-6,4 (8,80)	5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-17; 0	0; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-4,3 (8,50)	5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-17; 0	0; 17
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	-
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	-

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-33; -33	-
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-4,4 (12,14)	-6,8 (18,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 17	-100; 17
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	19,1 (19,17)	23,8 (27,41)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	17,0 (0; 33,0)
Min, Max	-17; 67	-33; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

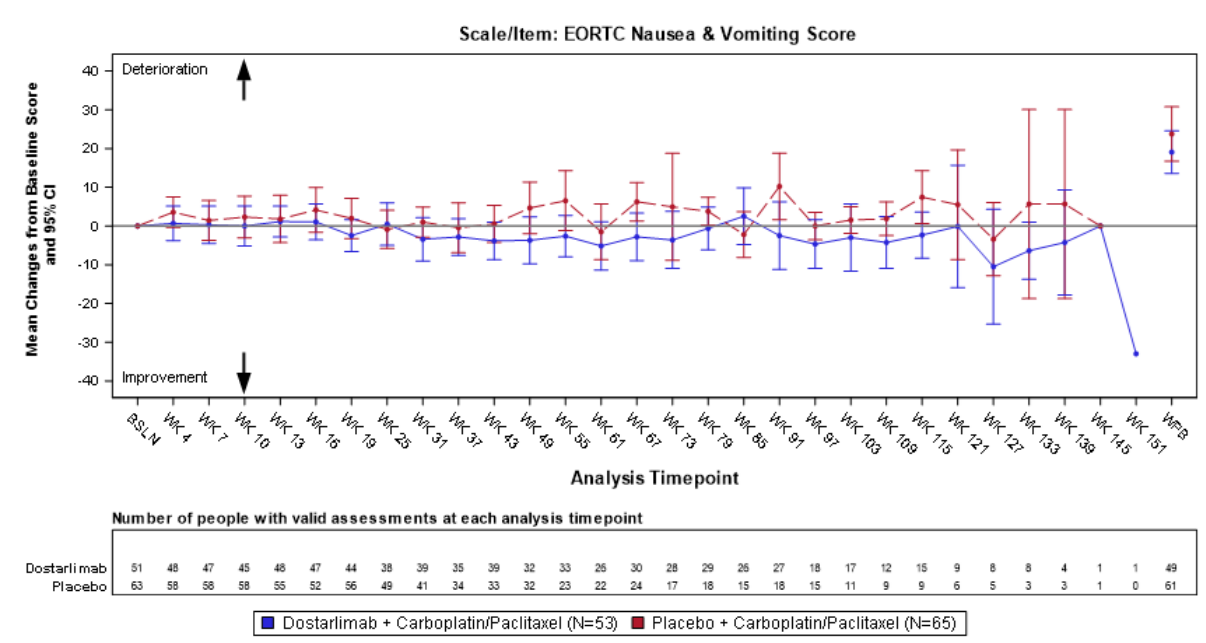


Abbildung 4-88: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zu den

verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-38 und Abbildung 4-88 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, im Studienverlauf tendenziell eine Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine tendenzielle Verschlechterung auftrat, die jedoch mehrmals auf das Ausgangsniveau zurückkehrte. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

#### *Symptomskala: Schmerzen*

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	32,3 (27,32)	32,3 (32,07)
Median (Q1; Q3)	33,0 (17,0; 50,0)	17,0 (0; 50,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	59
Mittelwert (SD)	-5,8 (28,64)	-2,3 (23,23)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 83	-50; 66
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	60
Mittelwert (SD)	-10,0 (30,48)	-4,8 (25,30)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 83
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	59
Mittelwert (SD)	-10,6 (30,45)	-1,1 (22,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-83; 50	-67; 50
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-11,3 (28,86)	3,3 (23,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-67; 50	-66; 67
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	-6,4 (33,17)	-1,7 (25,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-83; 66	-67; 83
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-10,2 (24,97)	7,0 (23,51)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-50; 67	-33; 75
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	-13,6 (25,00)	-0,2 (27,63)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-33,0; 0)	0 (-10,7; 17,0)
Min, Max	-83; 50	-83; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-8,1 (28,74)	-0,2 (30,84)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-83; 50	-100; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-8,5 (30,88)	4,9 (29,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,0; 33,0)
Min, Max	-83; 67	-83; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-9,4 (28,68)	0,5 (24,80)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 34	-83; 34
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-8,8 (28,54)	8,3 (33,05)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-25,0; 8,0)	0 (-16,0; 16,5)
Min, Max	-83; 34	-67; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-6,8 (29,56)	4,3 (23,14)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-17,0; 16,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-83; 50	-50; 50
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	-14,5 (31,49)	14,0 (28,61)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-83; 50	-17; 83
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-10,5 (30,75)	6,3 (19,61)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-17; 50
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-8,0 (33,23)	9,8 (24,37)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 4,3)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-66; 100	-17; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-4,5 (34,94)	2,7 (36,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-83; 83
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-2,6 (37,54)	3,2 (16,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,5)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-83; 83	-17; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-6,7 (33,09)	6,6 (32,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-83; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-11,1 (29,58)	3,3 (14,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-33; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 33	-17; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-4,8 (24,04)	-1,6 (32,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-33; 50	-83; 50
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-12,5 (26,41)	5,6 (22,05)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-33,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-66; 33	-17; 50
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-12,1 (20,40)	5,4 (18,41)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-50; 17	-33; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-14,9 (17,30)	5,3 (29,28)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	-8,5 (-17,0; 33,0)
Min, Max	-33; 16	-17; 50
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-12,5 (22,94)	6,6 (14,76)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3

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

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-14,6 (22,40)	0 (17,00)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-33,0; 0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-50; 16	-17; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-12,5 (15,84)	-5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-25,0; 0)	0 (17,0; 0)
Min, Max	-33; 0	-17; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-17,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-17,0; -17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; -17	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	17,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	17,0 (17,0; 17,0)	
Min, Max	17; 17	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-24,5 (24,75)	-19,1 (23,33)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	-17,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 17	-100; 17
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	17,1 (30,42)	27,6 (30,34)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 50,0)
Min, Max	-34; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		



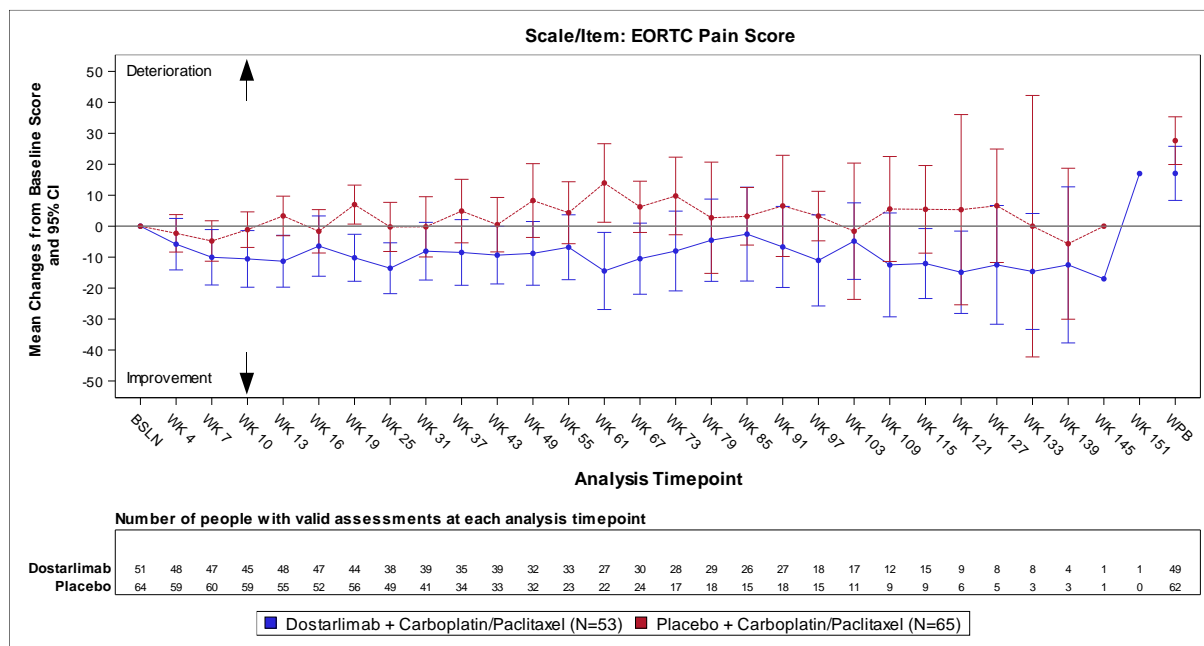


Abbildung 4-89: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-39 und Abbildung 4-89 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, unmittelbar mit Studienbeginn eine anhaltende Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, nach initialer Verbesserung nahezu konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum eine tendenzielle Verschlechterung gegenüber dem Ausgangsniveau auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Dyspnoe*

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	10,4 (19,41)	15,8 (24,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 67	0; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	0,6 (18,78)	3,1 (25,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-34; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	7,8 (18,58)	10,7 (27,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-34; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	6,6 (18,16)	10,0 (27,13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 34	-34; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	55
Mittelwert (SD)	6,9 (19,10)	10,9 (30,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-34; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	4,9 (24,01)	14,7 (28,29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	6,4 (23,01)	18,2 (31,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	-34; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	3,5 (18,55)	3,6 (27,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-67; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-2,6 (20,69)	1,6 (21,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-34; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	-0,9 (18,90)	7,5 (28,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	-0,9 (16,31)	2,0 (20,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	-67; 34
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	-2,1 (14,44)	4,2 (29,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	-34; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	1,5 (17,79)	-2,9 (19,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	-34; 34
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-0,7 (17,83)	0 (17,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-2,2 (17,25)	4,3 (20,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-34; 33	-33; 34

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-1,2 (14,23)	9,8 (22,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	0; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	4,6 (17,02)	1,9 (21,27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	3,1 (18,76)	2,1 (19,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	-34; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	1,2 (17,16)	1,9 (8,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	0; 34
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	1,8 (13,73)	8,9 (19,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	3,9 (20,00)	18,1 (22,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	0; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	2,8 (16,99)	-3,7 (11,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	0 (12,47)	18,6 (33,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33)
Min, Max	-33; 33	0; 100
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	0 (16,50)	5,5 (13,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	0 (17,64)	20,0 (18,26)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	0; 34
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	0 (17,64)	0 (33,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	0 (26,94)	22,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 16,5)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	0; 0	33; 33
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-6,8 (15,19)	-8,7 (20,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	25,1 (22,10)	35,5 (34,97)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 67	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

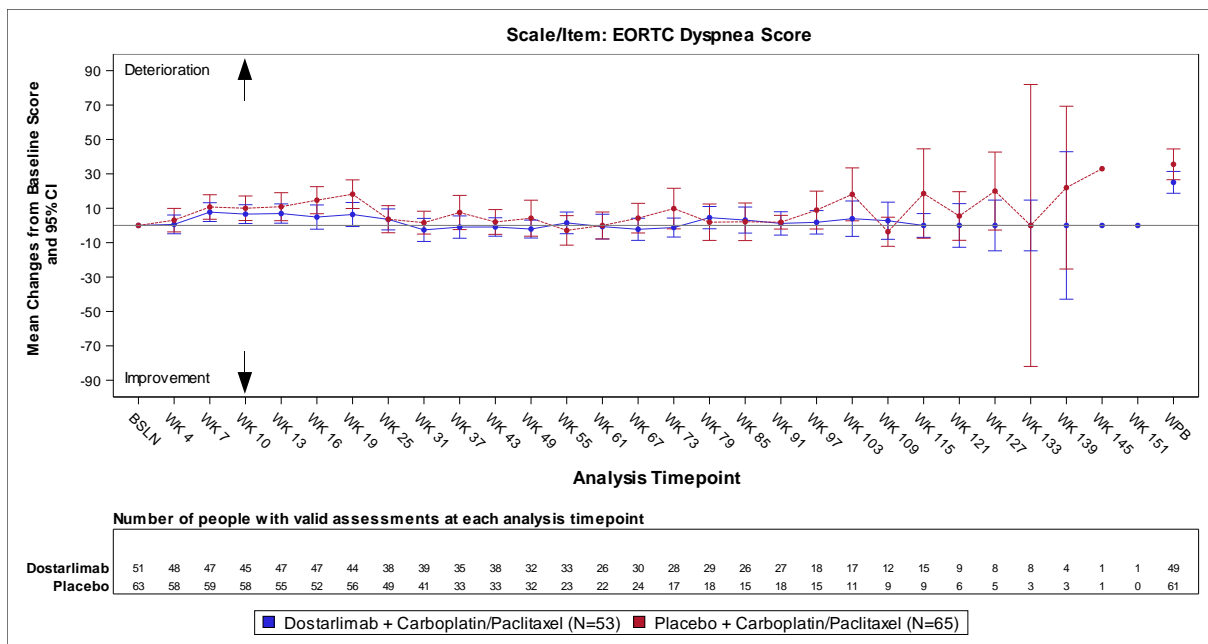


Abbildung 4-90: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Dyspnoe“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-40 und Abbildung 4-90 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, initial eine Verschlechterung aufwiesen. Im weiteren Studienverlauf schwankten die Werte beider Studienarme, um das Ausgangsniveau bis aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen ist.

### *Symptomskala: Schlaflosigkeit*

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	50	64
Mittelwert (SD)	30,6 (28,49)	37,4 (35,44)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	-1,4 (30,37)	3,2 (33,59)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	59
Mittelwert (SD)	0,7 (30,31)	2,8 (32, 98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	59
Mittelwert (SD)	-6,0 (29,93)	0 (39,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	55
Mittelwert (SD)	-9,0 (32,01)	0 (38,04)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 67	-100; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	52
Mittelwert (SD)	-5,1 (35,15)	6,4 (39,09)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,5; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	42	56
Mittelwert (SD)	-7,5 (33,02)	1,8 (38,61)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	37	49
Mittelwert (SD)	-7,2 (22,32)	-6,8 (34,75)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	38	41
Mittelwert (SD)	-2,6 (32,38)	-2,9 (30,84)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	34	34
Mittelwert (SD)	3,0 (27,64)	-1,9 (29,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	-1,7 (31,87)	0 (28,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	32
Mittelwert (SD)	-2,1 (22,74)	8,4 (32,91)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,5)



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 34	-67; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	32	23
Mittelwert (SD)	-1,0 (29,94)	1,5 (25,68)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	25	22
Mittelwert (SD)	-2,0 (24,66)	3,1 (32,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	29	24
Mittelwert (SD)	-6,8 (30,11)	4,2 (34,65)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-100; 34	-67; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	-3,1 (18,53)	-2,0 (27,66)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	-67; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	28	18
Mittelwert (SD)	0,6 (32,84)	3,7 (41,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	4,1 (20,12)	-4,4 (30,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-34; 34	-67; 34
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	-1,9 (25,06)	0 (25,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67, 34	-34, 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	17	15
Mittelwert (SD)	-1,9 (18,34)	0,1 (17,77)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 34
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	16	11
Mittelwert (SD)	-14,6 (32,10)	-15,1 (40,51)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	11	9
Mittelwert (SD)	0,1 (14,98)	18,7 (29,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 34	-33; 67
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	14	9
Mittelwert (SD)	-4,9 (25,69)	7,6 (43,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	8	6
Mittelwert (SD)	4,3 (21,35)	-5,5 (24,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	-9,4 (16,10)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	0; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	7	3
Mittelwert (SD)	-9,6 (31, 69)	0 (33,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	3	3
Mittelwert (SD)	-11,0 (19,05)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	0	1
Mittelwert (SD)		-33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-33,0 (-33,0; -33,0)
Min, Max		-33; -33
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-67,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-67,0 (-67,0; -67,0)	
Min, Max	-67; -67	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	62
Mittelwert (SD)	-22,9 (26,79)	-24,8 (33,03)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; 0)	-33,0 (-34,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	62
Mittelwert (SD)	25,1 (30,46)	26,4 (36,40)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

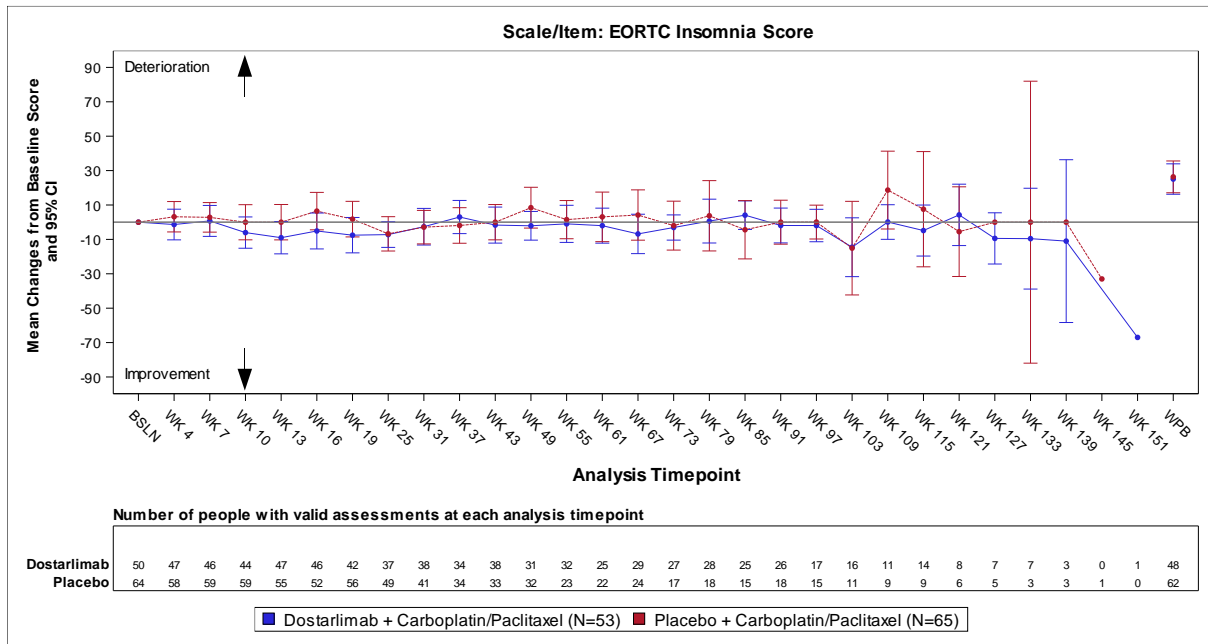


Abbildung 4-91: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-41 und Abbildung 4-91 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, im gesamten Studienverlauf um den Ausgangswert schwankten bis aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen ist.

*Symptomskala: Appetitverlust*

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	62
Mittelwert (SD)	19,6 (29,96)	20,9 (29,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	57
Mittelwert (SD)	0 (24,75)	0,6 (27,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	57
Mittelwert (SD)	-8,5 (27,35)	0 (34,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	57
Mittelwert (SD)	-6,3 (27,83)	2,3 (30,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	-3,9 (32,30)	0 (32,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	51
Mittelwert (SD)	-1,4 (33,32)	3,3 (28,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	55
Mittelwert (SD)	-7,2 (29,75)	4,3 (28,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-67; 84
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	-5,3 (25,09)	-4,2 (24,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	40
Mittelwert (SD)	-5,1 (37,11)	-4,1 (20,16)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 34
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-7,6 (25,67)	0 (24,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-6,0 (32,35)	-1,0 (21,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	31
Mittelwert (SD)	-9,3 (27,11)	5,4 (22,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-12,1 (33,16)	3,0 (19,82)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 34
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-8,9 (25,96)	7,5 (36,96)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	23
Mittelwert (SD)	-10,0 (30,46)	3,0 (24,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-33; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-6,5 (26,59)	1,9 (32,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	17
Mittelwert (SD)	-10,9 (30,98)	2,0 (21,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 50	-33; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-5,1 (29,32)	-4,5 (21,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	-7,4 (28,26)	9,8 (28,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 100
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-9,2 (22,23)	2,2 (15,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-9,8 (32,68)	-6,0 (13,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-33; 0
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	8
Mittelwert (SD)	-8,3 (20,51)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	8
Mittelwert (SD)	0,1 (28,06)	4,1 (11,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	0; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-14,7 (17,39)	16,7 (27,97)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 0	0; 67
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-12,4 (24,55)	-6,6 (14,76)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	2
Mittelwert (SD)	-16,5 (17,64)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	0; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-16,5 (19,05)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; -33	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	67,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	67,0 (67,0; 67,0)	
Min, Max	67; 67	



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	60
Mittelwert (SD)	-14,3 (25,46)	-12,8 (23,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	60
Mittelwert (SD)	21,7 (33,09)	30,6 (39,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

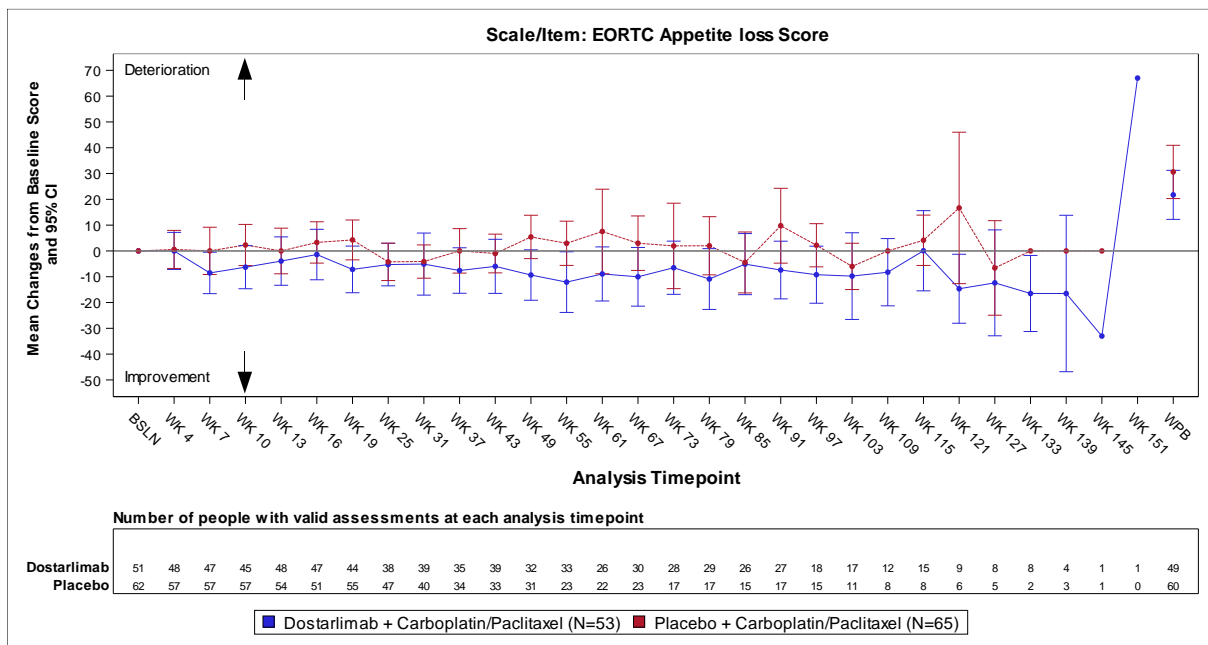


Abbildung 4-92: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Appetitverlust“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-42 und Abbildung 4-92 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine geringfügige Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

#### *Symptomskala: Verstopfung*

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	50	63
Mittelwert (SD)	17,2 (22,52)	19,0 (26,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	57
Mittelwert (SD)	6,4 (28,22)	10,3 (29,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-34; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	59
Mittelwert (SD)	1,4 (26,13)	2,2 (32,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-100; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	57
Mittelwert (SD)	0 (35,08)	-2,3 (25,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	55
Mittelwert (SD)	-1,9 (31,85)	0,6 (29,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	52
Mittelwert (SD)	-4,7 (28,13)	2,5 (30,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	43	55
Mittelwert (SD)	-6,2 (26,39)	-3,6 (28,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 84
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	37	48
Mittelwert (SD)	-6,3 (26,85)	-1,9 (26,23)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-6,0 (23,96)	-4,5 (29,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-84; 34
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	34	34
Mittelwert (SD)	-9,8 (25,24)	-2,0 (35,75)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-5,1 (24,79)	-1,0 (30,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 34
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	30
Mittelwert (SD)	-3,1 (29,86)	-4,4 (33,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-0,8 (35,64)	-2,9 (26,51)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-11,5 (26,90)	0 (41,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-11,1 (28,06)	-9,8 (37,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 16,5)
Min, Max	-100; 33	-100; 34
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-7,1 (26,19)	-2,0 (44,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-100; 34	-100; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-6,9 (31,30)	-11,1 (34,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 34
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-5,8 (32,92)	-13,3 (39,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,5)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 67
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-12,9 (20,78)	-3,7 (37,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	17	15
Mittelwert (SD)	-15,6 (26,59)	-2,3 (19,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 0	-34; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-9,8 (22,79)	-6,2 (29,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-8,3 (38,02)	-7,6 (59,58)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-34,0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-6,6 (33,75)	-7,4 (22,15)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	(-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-34; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-7,3 (40,08)	11,2 (34,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 34	-33; 67
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-12,5 (39,51)	-6,8 (27,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-34; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-20,8 (35,32)	-11,7 (38,68)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	-34,0 (-34,0; 33,0)
Min, Max	-100; 0	-34; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-8,3 (16,50)	-11 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 0	-33; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	-34,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-34,0 (-34,0; -34,0)
Min, Max	0; 0	-34; -34
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	34,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	34,0 (34,0; 34,0)	
Min, Max	34; 34	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	61
Mittelwert (SD)	-15,9 (22,74)	-16,9 (26,96)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 0	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	61
Mittelwert (SD)	24,4 (35,52)	34,5 (35,00)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-33; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

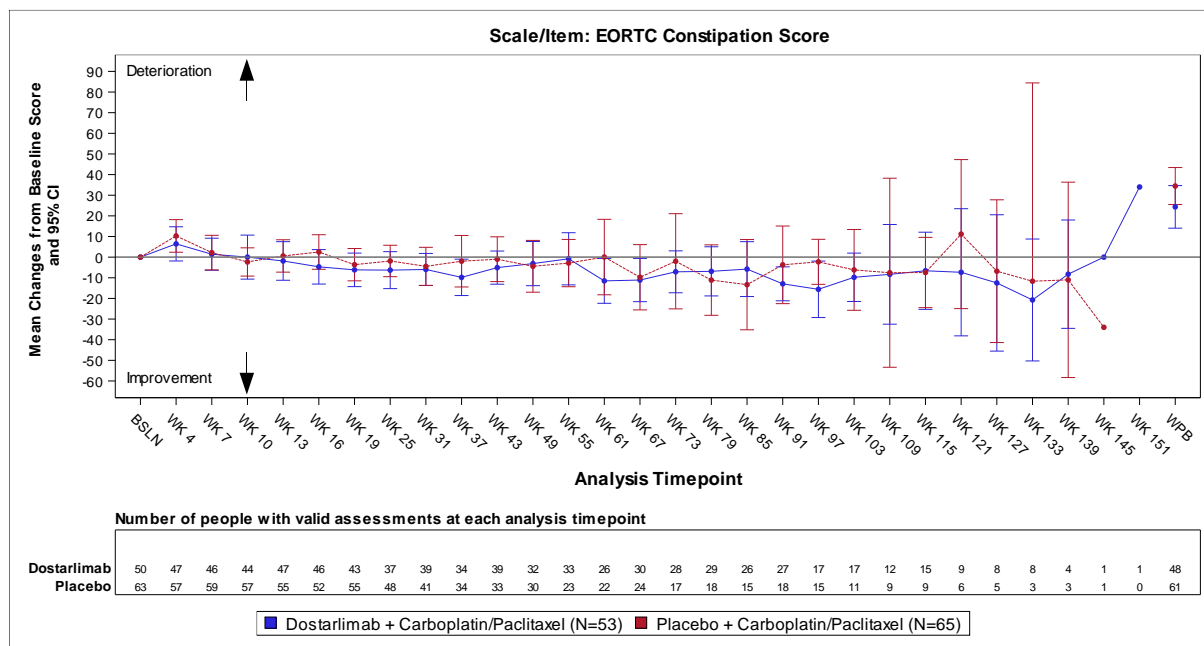


Abbildung 4-93: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Verstopfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-43 und Abbildung 4-93 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine geringfügige Verbesserung nahezu über den gesamten Beobachtungszeitraum aufwiesen. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, war diese Tendenz ebenfalls beobachtbar, allerdings war die Effektstärke geringer ausgeprägt. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Diarrhö*

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	8,4 (16,03)	10,9 (21,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	0; 67	0; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	4,2 (17,63)	2,3 (21,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-34; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	58
Mittelwert (SD)	5,4 (20,32)	0 (24,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	-100; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	59
Mittelwert (SD)	2,3 (25,18)	2,2 (26,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-100; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	3,0 (19,96)	2,4 (23,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 09)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-34; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	3,5 (26,12)	-3,2 (21,02)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 33
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	3,8 (21,74)	2,9 (23,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-33; 67	-100; 34
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	0,9 (19,63)	-0,7 (26,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 67



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	1,8 (24,09)	-4,9 (24,21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	0 (19,70)	-1,5 (28,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	1,7 (21,50)	1,0 (28,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 67
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	-3,1 (22,88)	10,4 (32,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-34; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-1,0 (21,11)	7,2 (24,53)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-34; 100
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	3,7 (24,93)	1,5 (18,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	5,6 (23,25)	5,6 (21,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-34; 67

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	1,2 (16,83)	0 (16,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	1,2 (16,53)	9,2 (27, 47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 100
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-1,9 (13,47)	11,1 (32,45)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	-33; 100
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	6,2 (27,73)	3,7 (15,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 34
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-3,6 (15,70)	4,5 (27,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-67; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	3,9 (20,00)	3,0 (18,17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-34; 34
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	2,9 (22,31)	0,1 (16,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 34

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	2,3 (29,32)	-3,7 (11,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 0
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	14,9 (33,84)	11,0 (17,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33,67	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-8,3 (15,28)	-6,8 (15,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	-34; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	0,1 (25,14)	-11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 16,5)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-8,3 (16,50)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	
Min, Max	-33; -33	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-6,8 (17,87)	-9,1 (20,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	36,0 (29,61)	23,6 (34,35)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	-100; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

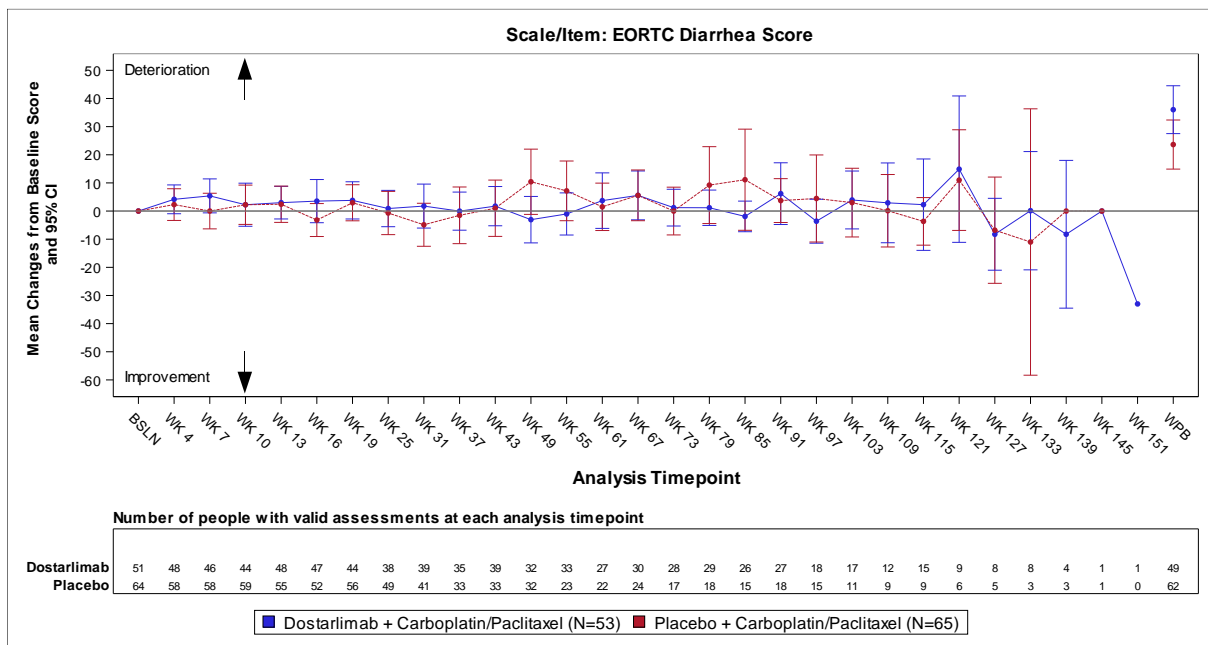


Abbildung 4-94: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Diarrhö“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-44 und Abbildung 4-94 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt war unter Einbeziehung des gesamten Studienverlaufs in beiden Studienarmen sowohl von einer Verschlechterung der Werte als auch aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: finanzielle Schwierigkeiten*

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	22,9 (33,04)	18,9 (22,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	56
Mittelwert (SD)	-2,8 (21,50)	0,7 (26,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	56
Mittelwert (SD)	-5,0 (20,84)	-1,1 (20,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 34
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	2,3 (21,10)	-2,3 (22,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	-3,0 (25,28)	3,1 (23,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 67	-34; 67
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	-3,6 (21,07)	1,3 (24,66)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-34; 67
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-1,5 (25,88)	4,8 (28,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	1,7 (20,45)	0 (22,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-34; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-1,7 (21,55)	-0,8 (22,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	-1,0 (18,85)	5,1 (26,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	-0,8 (22,33)	-5,0 (16,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 34
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	-3,2 (24,44)	7,3 (31,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 33	-34; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	2,0 (20,26)	0 (26,55)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	-7,1 (24,15)	1,6 (24,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 67
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-2,3 (19,42)	-4,1 (24,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-3,6 (22,82)	0 (26,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	2,3 (19,77)	-3,7 (27,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-3,9 (28,73)	-6,7 (22,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-67; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-6,2 (32,13)	3,8 (25,24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-100; 34	-33; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-0,1 (19,80)	- 8,9 (23,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-2,0 (18,56)	-3,0 (17,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	5,5 (12,85)	-11,0 (16,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	0; 33	-33; 0
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-2,3 (19,82)	-7,4 (32,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	0 (-)	-5,5 (24,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	0; 0	-33; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-8,4 (23,69)	-13,4 (37,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (33,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 33,0)



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

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	0; 0	-33; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	0 (-)	-22,3 (50,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-33,0 (-67,0; 33,0)
Min, Max	0; 0	-67; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	-33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-33,0 (-33,0; -33,0)
Min, Max	0; 0	-33; -33
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-67,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-67,0 (-67,0 ; -67,0 )	
Min, Max	-67; -67	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-12,9 (24,39)	-10,9 (18,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 0	-67; 34
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	12,8 (28,75)	22,0 (34,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-34; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

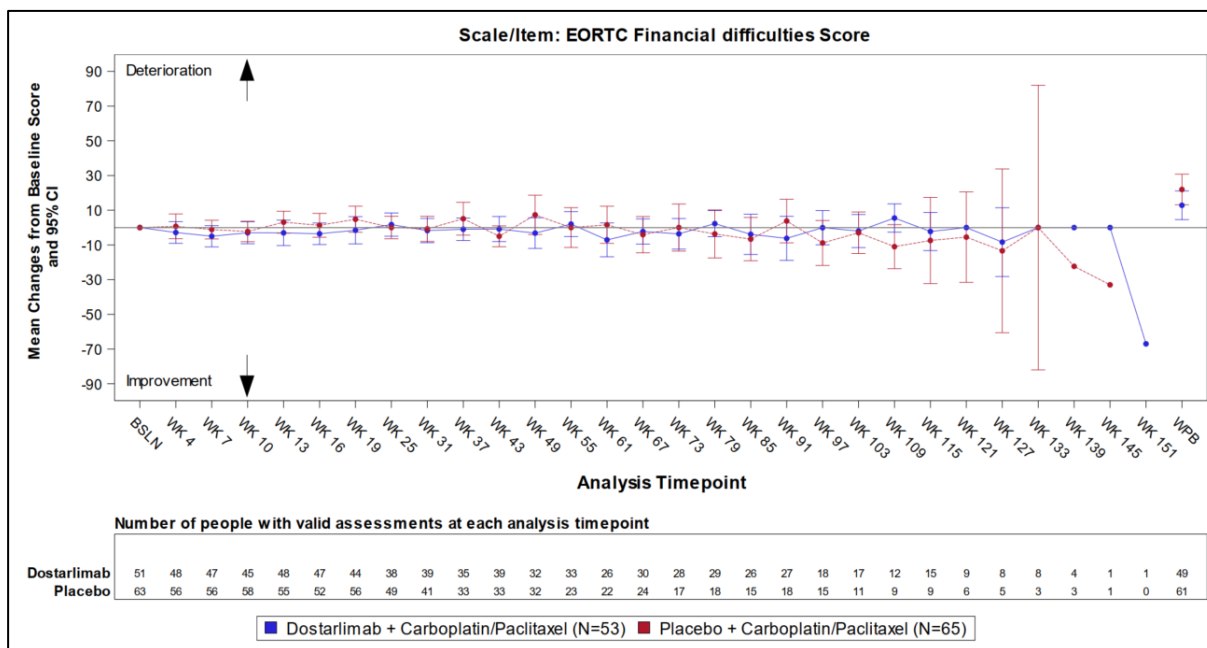


Abbildung 4-95: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-45 und Abbildung 4-95 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt war unter Einbeziehung des gesamten Studienverlaufs in beiden Studienarmen sowohl von einer Verschlechterung der Werte als auch aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

EORTC QLQ-EN24

*Symptomskala: Lymphödem*

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	15,4 (25,72)	16,5 (25,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	60
Mittelwert (SD)	0,1 (15,41)	3,5 (31,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-50; 34	-100; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	60
Mittelwert (SD)	-1,9 (20,23)	3,6 (27,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 34	-100; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	0,5 (22,48)	9,7 (29,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-66; 50	-100; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	4,2 (27,38)	12,7 (30,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-67; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	4,3 (28,96)	8,9 (27,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 83
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	8,9 (26,52)	12,4 (29,66)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 25,0)	12,5 (0; 17,0)
Min, Max	-75; 67	-67; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	5,7 (27,37)	7,1 (31,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-83; 67	-100; 83
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	3,0 (30,46)	9,7 (28,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 100
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	7,2 (26,23)	13,7 (28,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-66; 67	-33; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	0,5 (26,97)	11,6 (24,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-33; 83
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	0 (25,02)	9,7 (29,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 33	-33; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	4,7 (23,95)	5,3 (16,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 34	-17; 50
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	-2,8 (25,58)	17,9 (29,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-83; 33	-16; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	6,6 (24,85)	6,9 (29,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-83; 33	-83; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	6,2 (34,89)	5,9 (18,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-17; 50
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	3,5 (22,34)	14,9 (33,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	17,0 (0; 33,0)
Min, Max	-83; 33	-50; 100
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	10,9 (28,58)	7,8 (20,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	16,0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-33; 50
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	0,4 (27,49)	8,4 (38,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 17,0)	-16,0; 17,0
Min, Max	-83; 50	-67; 100
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-2,8 (25,64)	6,6 (16,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 33	-17; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-0,9 (33,63)	12,1 (24,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	17,0 (0; 33,0)
Min, Max	-83; 67	-33; 50
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-2,7 (28,33)	-3,7 (41,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-83; 17	-100; 50
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-11,1 (37,00)	-11,1 (20,25)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	-17,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 33	-33; 17
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-1,8 (33,74)	2,8 (16,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	8,0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-83; 33	-17; 17
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-8,4 (42,60)	13,2 (24,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 16,5)	16,0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 50	-17; 50
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-12,4 (41,36)	-11,0 (25,53)
Median (Q1; Q3)	0 (-41,5; 17,0)	-17,0 (-33,0; 17,0)
Min, Max	-83; 33	-33; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-25,0 (39,49)	-5,7 (19,63)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-50,0; 0)	-17,0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-83; 0	-17; 17
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	17,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	17,0 (17,0; 17,0)
Min, Max	0; 0	17; 17
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	0; 0	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-12,2 (24,64)	-8,9 (21,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 17	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	28,6 (26,36)	38,1 (34,73)
Median (Q1; Q3)	33,0 (16,0; 50,0)	33,0 (16,0; 67,0)
Min, Max	-50; 83	-33; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

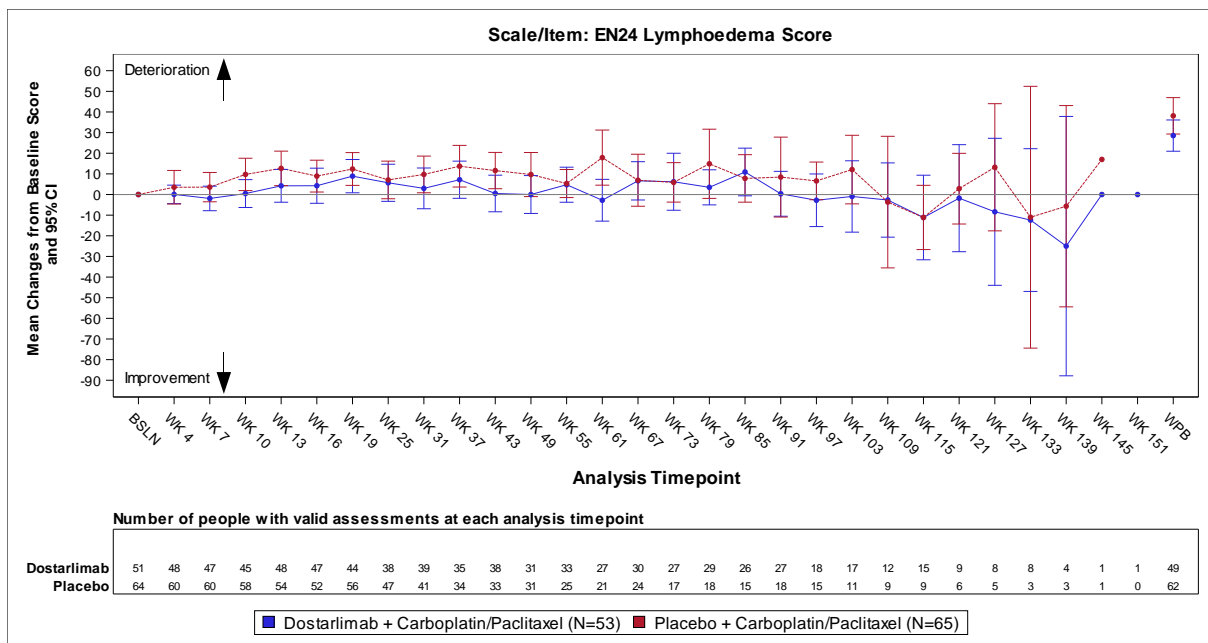


Abbildung 4-96: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Lymphödem“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-46 und Abbildung 4-96 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, war diese Tendenz ebenfalls beobachtbar, allerdings war die Effektstärke geringfügig stärker ausgeprägt. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Urologische Beschwerden*

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	22,2 (20,01)	20,3 (20,15)
Median (Q1; Q3)	17,0 (8,0; 33,0)	17,0 (8,0; 33,0)
Min, Max	0; 75	0; 75
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	-0,9 (14,92)	1,7 (19,50)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-25; 58	-50; 83
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	-0,9 (17,58)	0,1 (19,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-34; 58	-50; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	57
Mittelwert (SD)	-1,8 (17,54)	0 (17,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-42; 44	-50; 42
<b>Woche 13</b>		



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	-3,6 (19,10)	4,5 (22,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-41; 58	-50; 92
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	-4,7 (20,45)	-2,2 (17,14)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 8,0)	0 (-9,0; 9,0)
Min, Max	-42; 58	-50; 25
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-5,4 (19,26)	0,4 (16,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 10,8)
Min, Max	-42; 59	-42; 42
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	-7,1 (15,15)	-2,6 (19,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-41; 25	-50; 50
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-7,2 (17,26)	0 (17,56)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-50; 25	-42; 50
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-6,9 (16,99)	1,7 (19,56)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-42; 25	-50; 50
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	-7,5 (17,76)	-3,3 (18,72)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-42; 58	-42; 33
<b>Woche 49</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	-7,1 (17,43)	2,7 (22,36)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-42; 50	-41; 83
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	-8,2 (17,73)	0,3 (18,87)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-9,0; 9,0)
Min, Max	-50; 34	-50; 41
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	-10,1 (16,88)	6,5 (15,66)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	4,5 (0; 9,0)
Min, Max	-50; 25	-25; 42
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-10,0 (16,98)	2,5 (17,05)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-50; 33	-33; 41
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-6,9 (17,52)	-2,3 (15,45)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-13,0; 0)	-8,0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-42; 42	-33; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-5,7 (12,14)	-1,9 (16,70)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-9,0; 0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-34; 25	-33; 41
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-6,8 (16,07)	-0,9 (14,05)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-17,0; 0)	-8,0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-42; 35	-33; 25
<b>Woche 91</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-4,5 (17,60)	-3,4 (17,79)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-16,0; 0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-50; 41	-41; 33
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-10,1 (23,65)	5,1 (20,31)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-25,0; 0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-50; 42	-33; 50
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-2,9 (11,81)	1,7 (24,54)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-25; 25	-33; 50
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-8,9 (14,11)	3,0 (22,83)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-12,5; 0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-42; 9	-33; 50
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-2,2 (18,46)	-5,3 (14,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	-8,0 (-8,0; 0)
Min, Max	-42; 33	-33; 17
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-6,3 (11,72)	-1,2 (9,56)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-8,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-25; 17	-16; 9
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-5,1 (7,55)	0,2 (8,26)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-8,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-17; 8	-8; 9
<b>Woche 133</b>		

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

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-3,0 (4,14)	5,7 (13,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 0)	9,0 (-9,0; 17,0)
Min, Max	-8; 0	-9; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-6,0 (4,00)	0 (14,73)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-8,0; -4,0)	-8,0 (-9,0; 17,0)
Min, Max	-8; 0	-9; 17
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	8,0 (-)	-9,0 (-)
Median (Q1; Q3)	8,0 (8,0; 8,0)	-9,0 (-9,0; -9,0)
Min, Max	8; 8	-9; -9
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	16,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	16,0 (16,0; 16,0)	
Min, Max	16; 16	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-17,5 (14,98)	-12,8 (15,90)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-25,0; -8,0)	-8,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 0	-50; 17
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	12,4 (20,62)	18,9 (23,08)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 25,0)	17,0 (8,0; 25,0)
Min, Max	-25; 67	-33; 92
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

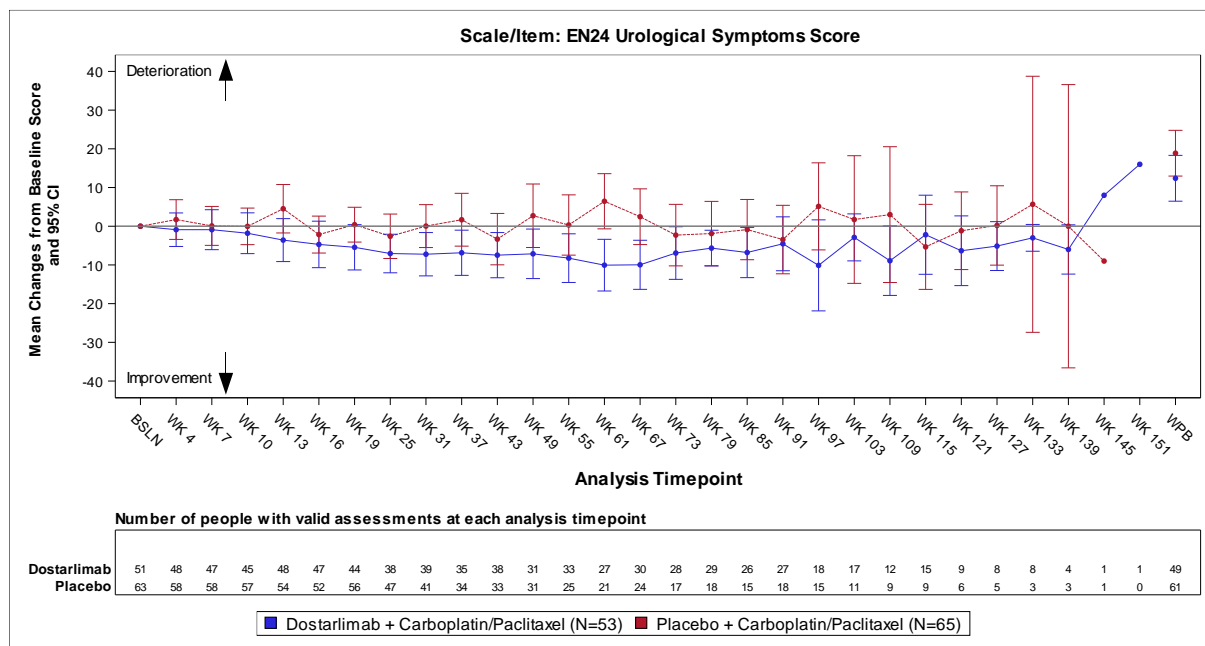


Abbildung 4-97: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-47 und Abbildung 4-97 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, im Studienverlauf eine konstante und kontinuierliche Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, diese sowohl hinsichtlich einer Verbesserung als auch einer Verschlechterung um den Ausgangswert geringfügig schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Gastrointestinale Beschwerden*

Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	14,5 (12,03)	14,8 (16,14)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	13,0 (7,0; 20,0)	13,0 (0; 20,0)
Min, Max	0; 47	0; 80
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	-1,2 (14,29)	-2,4 (15,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 3,5)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-27; 40	-53; 47
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	-3,6 (13,80)	-5,2 (15,07)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (13,0; 7,0)	0 (-13,0; 0)
Min, Max	-33; 40	-60; 20
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	57
Mittelwert (SD)	-3,9 (14,19)	-2,4 (17,95)
Median (Q1; Q3)	-3,5 (-13,0; 3,5)	-6,0 (-13,0; 3,5)
Min, Max	-40; 34	-73; 53
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	-2,2 (12,60)	1,3 (20,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,5)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-40; 20	-40; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	-3,3 (13,80)	-0,6 (18,33)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 0)	0 (-10,5; 7,0)
Min, Max	-40; 40	-67; 47
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-4,3 (12,44)	-1,0 (17,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 3,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-40; 27	-60; 41
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	-6,3 (11,67)	-5,9 (16,60)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-20,0; 0)	-6,0 (-13,0; 6,0)
Min, Max	-33; 27	-73; 33
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-3,9 (15,75)	-3,7 (19,43)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-13,0; 7,0)	0 (-8,0; 0)
Min, Max	-40; 40	-80; 53
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-6,4 (14,32)	2,0 (28,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-20,0; 0)	0 (-13,0; 6,0)
Min, Max	-34; 40	-80; 87
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	-4,8 (17,35)	-8,0 (23,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-40; 47	-73; 67
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	-5,4 (16,71)	8,1 (20,74)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 0)	0 (0; 13,0)
Min, Max	-34; 40	-27; 73
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	-4,9 (14,91)	2,2 (19,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-40; 20	-33; 60
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	-5,1 (16,54)	3,5 (15,31)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-40; 33	-14; 53
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-3,4 (20,71)	4,2 (18,82)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-13,0; 0)	0 (-3,0; 13,0)
Min, Max	-40; 60	-33; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-5,2 (13,72)	2,7 (11,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-34; 27	-13; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-3,0 (11,52)	4,1 (16,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-26; 14	-20; 53
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	-3,4 (14,03)	4,9 (15,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,5)	0 (-7,0; 13,0)
Min, Max	-33; 26	-20; 40
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-6,0 (13,04)	0,5 (12,28)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-33; 14	-27; 26
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	5,0 (14,00)	6,1 (20,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-7,0; 13,0)
Min, Max	-33; 14	-20; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-0,7 (10,87)	4,9 (20,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-26; 13	-20; 60
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-4,3 (12,94)	10,3 (26,75)



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (-9,5; 0)	7,0 (0; 13,0)
Min, Max	-33; 13	-20; 73
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-2,9 (13,14)	0,6 (13,08)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-8,0; 13,0)
Min, Max	-20; 34	-20; 20
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-0,6 (20,92)	5,5 (15,41)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 13,0)	6,5 (0; 20,0)
Min, Max	-33; 27	-20; 20
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-8,9 (13,27)	5,0 (11,27)
Median (Q1; Q3)	-13,0 (-13,0; 3,5)	0 (0; 13,0)
Min, Max	-33; 7	-8; 20
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-13,1 (11,24)	11,0 (10,15)
Median (Q1; Q3)	-13,0 (-20,0; -3,0)	13,0 (0; 20,0)
Min, Max	-33; 0	0; 20
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-9,8 (11,64)	8,3 (14,57)
Median (Q1; Q3)	-13,0 (-16,5; -3,0)	13,0 (-8,0; 20,0)
Min, Max	-20; 7	-8; 20
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-7,0 (-)	13,0 (-)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-7,0; -7,0)	13,0 (13,0; 13,0)
Min, Max	-7; -7	13; 13
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-11,9 (11,39)	-10,8 (16,05)
Median (Q1; Q3)	-13,0 (-20,0; 0)	-7,0 (-20,0; 0)
Min, Max	-40; 7	-80; 20
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	11,6 (17,86)	14,4 (25,52)
Median (Q1; Q3)	7,0 (0; 20,0)	13,0 (0; 20,0)
Min, Max	-27; 60	-53; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

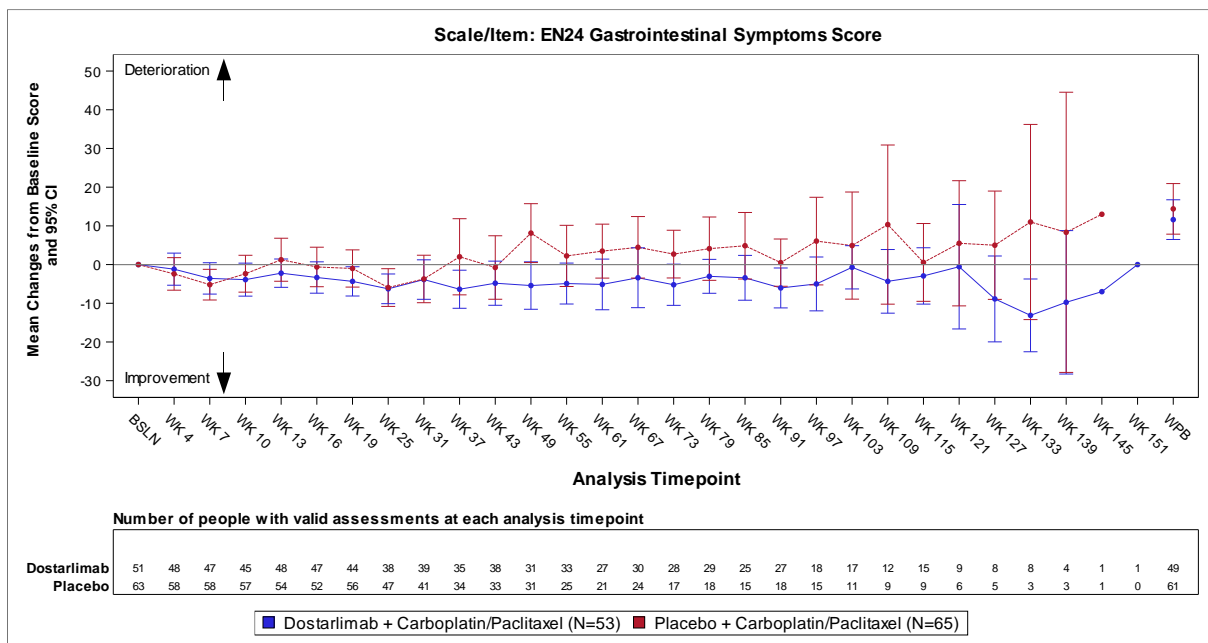


Abbildung 4-98: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“

zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-48 und Abbildung 4-98 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, im Studienverlauf eine konstante und kontinuierliche Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, nach initial geringfügiger Verbesserung eine konstante Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Eingeschränkte Körperwahrnehmung*

Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	11,4 (17,76)	12,8 (22,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	0; 67	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	60
Mittelwert (SD)	11,5 (25,22)	15,5 (21,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25,0)	8,0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 100	-17; 67
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	12,4 (25,83)	13,6 (29,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-100; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	58
Mittelwert (SD)	9,6 (23,43)	12,8 (29,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 25,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-33; 100	-100; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	54
Mittelwert (SD)	14,1 (28,15)	15,1 (30,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 100	-100; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	51
Mittelwert (SD)	10,8 (24,67)	17,0 (26,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 83	-17; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	43	56
Mittelwert (SD)	15,5 (27,32)	16,5 (32,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	8,0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 100	-100; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	8,3 (19,59)	9,2 (30,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 50	-100; 100
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	38	41
Mittelwert (SD)	13,1 (25,21)	5,3 (32,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-50; 67	-100; 100
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	8,1 (20,74)	12,6 (30,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 50	-50; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	37	33
Mittelwert (SD)	10,3 (27,53)	4,0 (30,35)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-33; 100	-100; 100
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	12,8 (28,39)	11,3 (25,29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 100	-17; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	32	25
Mittelwert (SD)	10,1 (20,70)	2,0 (31,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 21,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 83	-100; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	5,4 (22,97)	9,9 (26,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 83	-33; 83
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	28	24
Mittelwert (SD)	8,3 (20,93)	0,7 (21,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 83	-50; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	10,4 (21,20)	4,9 (21,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 83	-17; 83
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	28	18
Mittelwert (SD)	7,7 (19,96)	0,9 (30,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-17; 83	-83; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	8,0 (22,05)	2,2 (18,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 83	-17; 67
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	7,4 (21,77)	1,9 (24,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 83	-33; 83
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	1,9 (14,85)	3,3 (18,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-17; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	16	11
Mittelwert (SD)	-2,1 (10,32)	6,1 (21,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0,0)
Min, Max	-33; 17	-17; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	1,4 (14,90)	11,1 (22,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-33; 33	0; 67
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	1,1 (14,70)	-1,8 (5,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 50	-16; 0
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	1,9 (5,67)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 17	0; 0
<b>Woche 127</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-2,1 (6,01)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 0	0; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	6,3 (12,34)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-17,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-17,0; -17,0)	
Min, Max	-17; -17	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-6,1 (15,00)	-4,6 (23,93)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-100; 50
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	29,9 (30,28)	34,7 (33,53)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 50,0)	33,0 (17,0; 50,0)
Min, Max	-50; 100	-100; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		

<b>Studie: 213361 (RUBY)</b> <b>EORTC QLQ-EN24</b> <b>Eingeschränkte Körperwahrnehmung</b>	<b>Dostarlimab + CP</b> <b>N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP</b> <b>N = 65<sup>a</sup></b>
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

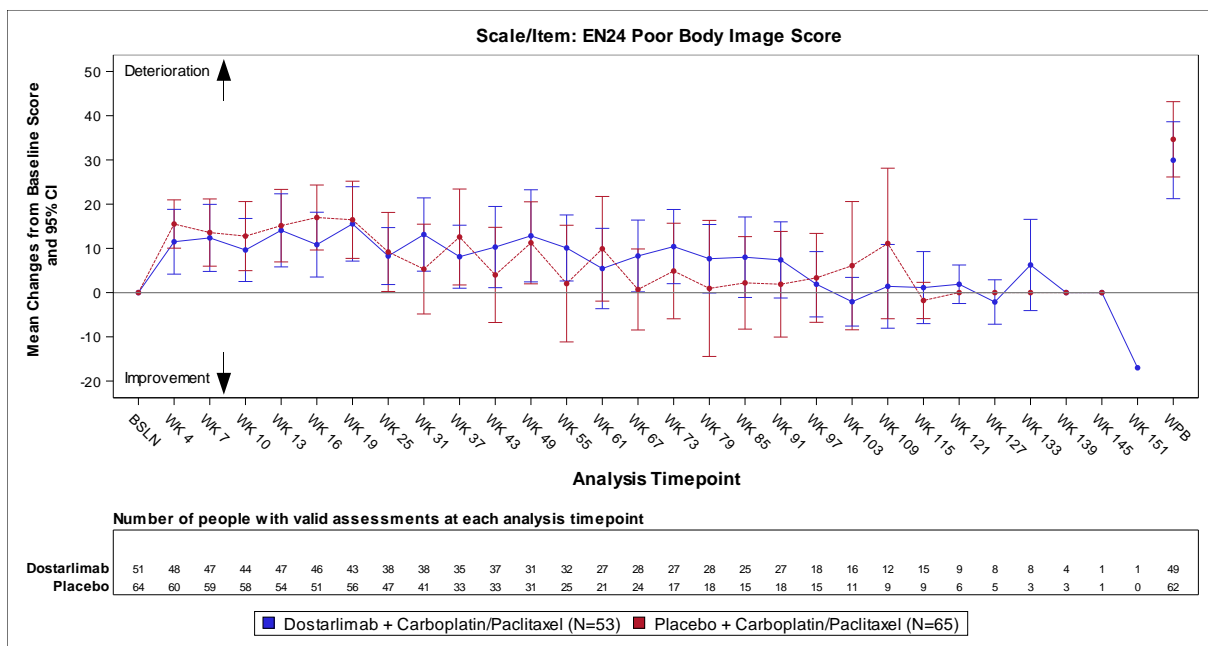


Abbildung 4-99: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-49 und Abbildung 4-99 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, gleichermaßen eine Verschlechterung aufwiesen. Ab Woche 67 bis einschließlich Woche 91 war dieser Effekt im Dostarlimab-Arm stärker ausgeprägt als im Kontrollarm. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.



*Symptomskala: Sexuelle/Vaginale Probleme*

Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	10	12
Mittelwert (SD)	13,2 (15,38)	11,1 (29,56)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 22,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 44	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	5	8
Mittelwert (SD)	-4,4 (9,84)	-1,4 (9,18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 0	-22; 11
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	5	8
Mittelwert (SD)	-4,4 (6,02)	-1,4 (19,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 0)	0 (-11,0; 5,5)
Min, Max	-11; 0	-33; 33
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	4	9
Mittelwert (SD)	-2,8 (13,84)	6,2 (29,97)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 5,5)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-22; 11	-33; 78
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	6	6
Mittelwert (SD)	1,2 (39,76)	-3,7 (21,63)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-22,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 78	-44; 22
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	4	7
Mittelwert (SD)	0,3 (45,40)	0 (6,53)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-27,5; 28,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-11; 11
<b>Woche 19</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	4	7
Mittelwert (SD)	3,0 (42,98)	-4,7 (12,47)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-22,0; 28,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 67	-33; 0
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	4	5
Mittelwert (SD)	11,5 (35,31)	-2,2 (12,05)
Median (Q1; Q3)	6,0 (-16,5; 39,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 56	-22; 11
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	5	6
Mittelwert (SD)	4,4 (18,41)	-1,8 (4,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 33	-11; 0
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	3	4
Mittelwert (SD)	3,7 (25,40)	-5,5 (11,00)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-11,0; 33,0)	0 (-11,0; 0)
Min, Max	-11; 33	-22; 0
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	0 (20,08)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 22	0; 0
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	3	3
Mittelwert (SD)	7,3 (22,90)	-7,3 (12,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 33,0)	0 (-22,0; 0)
Min, Max	-11; 33	-22; 0
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-8,3 (28,93)	3,7 (16,80)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-27,5; 11,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-33; 33	-11; 22
<b>Woche 61</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	2	2
Mittelwert (SD)	16,5 (23,33)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 0
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	2	2
Mittelwert (SD)	16,5 (23,33)	5,5 (7,78)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 33,0)	5,5 (0; 11,0)
Min, Max	0; 33	0; 11
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	2	2
Mittelwert (SD)	22,5 (14,85)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	22,5 (12,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	12; 33	0; 0
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	3	0
Mittelwert (SD)	7,7 (42,22)	
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 56,0)	
Min, Max	-22; 56	
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	2	1
Mittelwert (SD)	28,0 (7,07)	-22,0 (-)
Median (Q1; Q3)	28,0 (23,0; 33,0)	-22,0 (-22,0; -22,0)
Min, Max	23; 33	-22; -22
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	2	3
Mittelwert (SD)	11,0 (46,67)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	11,0 (-22,0; 44,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-22; 44	0; 33
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
<b>Woche 103</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	44,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	44,0 (44,0; 44,0)	0 (0; 0)
Min, Max	44; 44	0; 0
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	7	9
Mittelwert (SD)	-14,1 (15,18)	-7,3 (18,24)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	-44; 11
<b>Post-Baseline Maximum</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	7	9
Mittelwert (SD)	15,3 (30,21)	13,6 (26,55)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 23,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-16; 78	0; 78
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

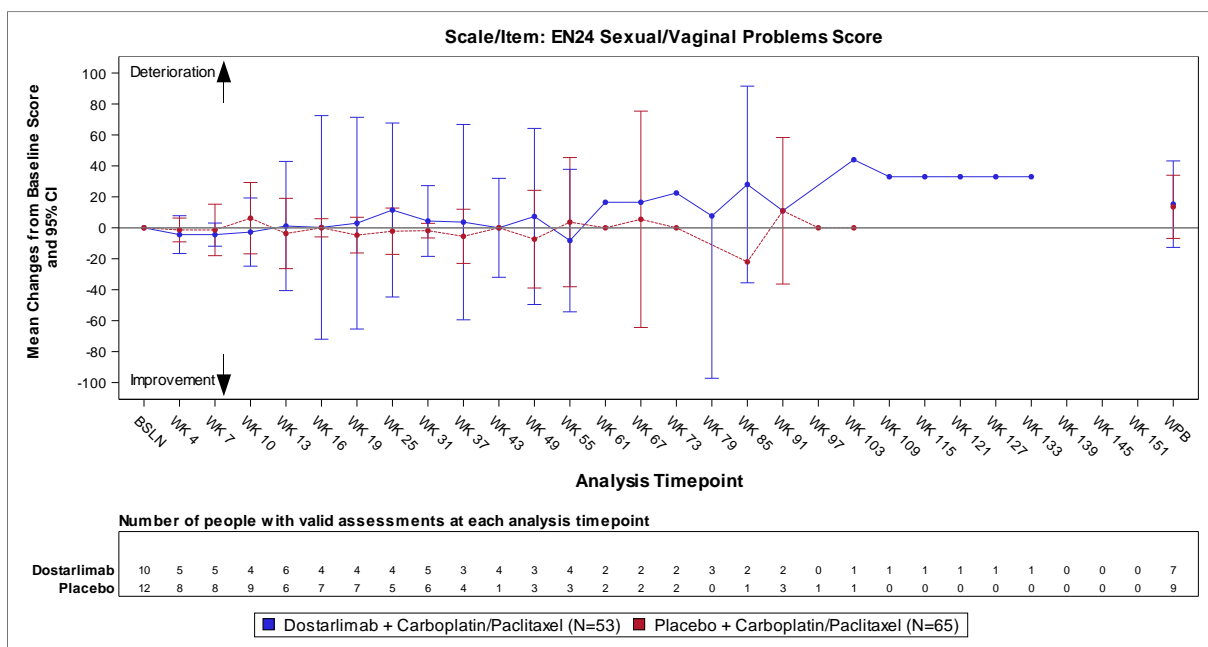


Abbildung 4-100: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Sexuelle/vaginale Probleme“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-50 und Abbildung 4-100 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Sexuelle/vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, geringfügig um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der konstant niedrigen Patientenzahl beider Studienarme zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten von einer hohen Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Rücken- und Beckenschmerzen*

Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	61
Mittelwert (SD)	35,3 (30,95)	36,5 (32,66)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	56
Mittelwert (SD)	-14,0 (29,91)	-12,2 (27,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 34
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	56
Mittelwert (SD)	-16,7 (29,31)	-9,4 (34,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	55
Mittelwert (SD)	-17,5 (31,06)	-13,3 (30,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 67
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	52
Mittelwert (SD)	-19,3 (29,07)	-7,0 (27,54)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 67
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	50
Mittelwert (SD)	-12,8 (29,14)	-7,3 (37,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	43	54
Mittelwert (SD)	-15,2 (24,91)	-6,1 (36,19)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	46
Mittelwert (SD)	-20,7 (27,86)	-7,2 (32,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	39
Mittelwert (SD)	-13,8 (23,91)	-6,4 (31,96)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	-16,2 (30,70)	3,2 (34,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	31
Mittelwert (SD)	-13,2 (32,58)	0,1 (28,65)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	30	30
Mittelwert (SD)	-15,6 (33,74)	-1,0 (36,71)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	24
Mittelwert (SD)	-14,7 (28,26)	0,1 (34,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	-12,4 (32,37)	5,7 (39,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-50; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	23
Mittelwert (SD)	-11,1 (29,59)	1,6 (32,58)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-11,9 (31,84)	0,1 (35,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-1,8 (30,39)	0 (44,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-11,6 (36,62)	2,4 (32,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-8,7 (32,99)	-1,9 (40,50)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-13,1 (36,39)	11,2 (34,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 33	-33; 67



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	16	11
Mittelwert (SD)	-4,3 (27,00)	3,2 (43,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 34	-100; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-19,5 (22,37)	11,3 (44,32)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,5; 0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 0	-67; 67
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-20,1 (30,40)	-3,7 (45,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-18,4 (34,00)	28,0 (25,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	33,5 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 34	0; 67
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-33,4 (31,02)	0 (23,33)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-67,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-33; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-37,5 (27,99)	-11,3 (50,95)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-67,0; -16,5)	0 (-67,0; 33,0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-33,3 (27,35)	11,0 (38,11)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-50,0; -16,5)	33,0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 0	-33; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; -33	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-34,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-34,0 (-34,0; -34,0)	
Min, Max	-34; -34	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	59
Mittelwert (SD)	-29,2 (27,87)	-28,2 (30,27)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-67,0; 0)	-33,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 0	-100; 34
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	59
Mittelwert (SD)	11,5 (26,95)	19,3 (38,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-34; 67	-67, 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

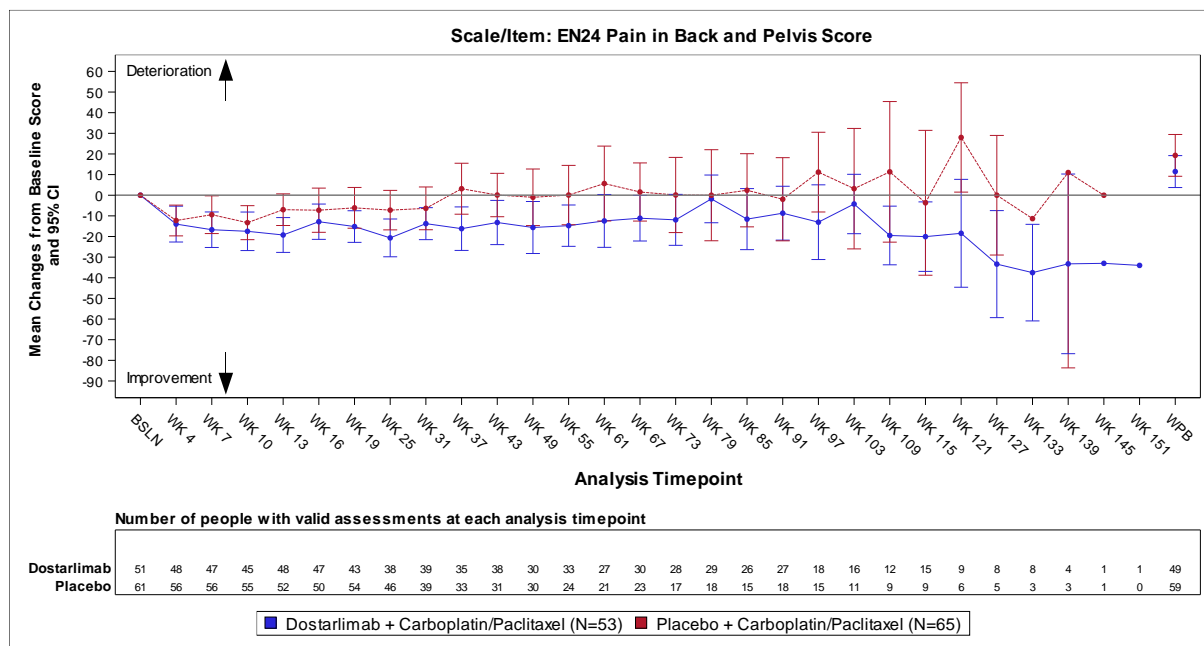


Abbildung 4-101: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-51 und Abbildung 4-101 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine konstante und deutliche Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, nach initialer Verbesserung diese um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Kribbel-/Taubheitsgefühl*

Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	61
Mittelwert (SD)	9,1 (18,94)	14,2 (25,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 67	0; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	57
Mittelwert (SD)	17,0 (31,79)	18,7 (36,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	57
Mittelwert (SD)	20,6 (24,67)	24,5 (35,98)
Median (Q1; Q3)	24,8 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-67; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	55
Mittelwert (SD)	26,6 (28,13)	31,5 (33,05)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	53
Mittelwert (SD)	27,8 (34,02)	35,8 (40,35)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	50
Mittelwert (SD)	34,7 (31,97)	40,0 (38,24)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 67,0)	33,5 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	54
Mittelwert (SD)	38,6 (34,59)	43,8 (39,81)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 67,0)	33,5 (33,0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	45
Mittelwert (SD)	37,3 (28,47)	32,6 (38,06)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	40
Mittelwert (SD)	36,8 (33,26)	34,2 (46,88)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	33
Mittelwert (SD)	34,2 (32,88)	35,4 (44,09)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-33; 100	-100; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	32
Mittelwert (SD)	31,6 (28,02)	37,4 (44,63)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-100; 100
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	30
Mittelwert (SD)	35,5 (27,24)	26,6 (48,34)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	-100; 100
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	24
Mittelwert (SD)	31,3 (30,12)	30,6 (35,46)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	20
Mittelwert (SD)	30,9 (24,44)	39,2 (40,94)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 67	-33; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	25,5 (28,71)	40,3 (39,41)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-34; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	16
Mittelwert (SD)	29,7 (29,29)	35,4 (41,22)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	31,1 (30,92)	25,8 (47,99)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-100; 100
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	14
Mittelwert (SD)	32,0 (28,11)	33,4 (37,03)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	27,8 (25,88)	27,8 (54,00)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-34; 67	-100; 100
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	14
Mittelwert (SD)	25,9 (24,49)	35,7 (44,27)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 67	-33; 100
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	23,5 (25,81)	42,4 (56,05)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 100,0)
Min, Max	0; 67	-67; 100
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	22,3 (26,08)	25,9 (52,19)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 34,0)	0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 67	-34; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	8
Mittelwert (SD)	33,3 (30,94)	20,8 (68,96)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	16,5 (-17,0; 83,5)
Min, Max	0; 100	-100; 100
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	26,0 (27,90)	27,8 (49,03)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	16,5 (0; 67,0)
Min, Max	0; 67	-33; 100
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	4
Mittelwert (SD)	25,0 (29,66)	16,8 (33,50)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 50,0)	0 (0; 33,5)
Min, Max	0; 67	0; 67
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	20,8 (17,19)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 34	0; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	2
Mittelwert (SD)	16,8 (33,50)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	33; 33	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	100 (-)	
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	
Min, Max	100; 100	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	59
Mittelwert (SD)	2,7 (19,01)	2,2 (32,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 100
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	59
Mittelwert (SD)	55,8 (34,40)	62,2 (33,68)
Median (Q1; Q3)	67,0 (33,0; 67,0)	67,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

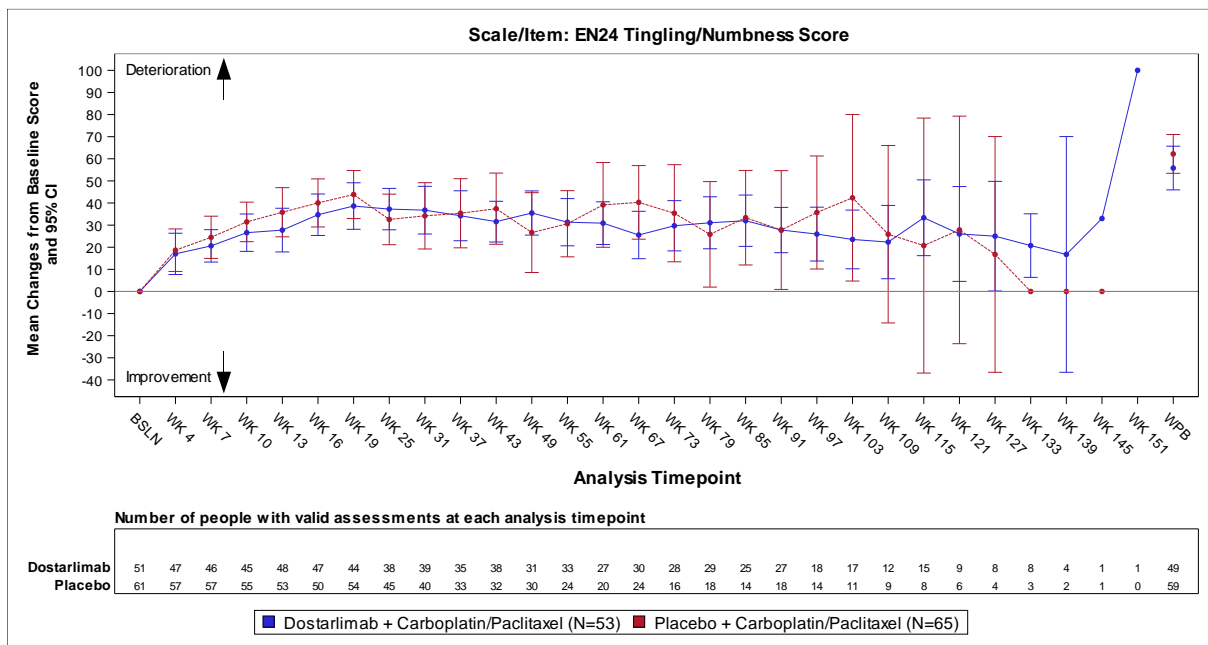


Abbildung 4-102: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Tabelle 4-52 und Abbildung 4-102 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine unmittelbare, konstante und deutliche Verschlechterung aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Muskulärer Schmerz*

Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	15,0 (23,37)	21,1 (28,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	46	59
Mittelwert (SD)	15,2 (33,54)	7,4 (33,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	9,5 (28,81)	14,9 (36,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	57
Mittelwert (SD)	12,2 (31,10)	19,6 (38,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	9,6 (34,25)	14,9 (38,77)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	51
Mittelwert (SD)	14,5 (33,52)	16,4 (32,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 100	-34; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	55
Mittelwert (SD)	19,8 (32,67)	17,0 (31,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 42,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	46
Mittelwert (SD)	9,7 (27,89)	4,4 (29,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	18,8 (30,44)	3,2 (32,31)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 100
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	17,1 (28,34)	12,7 (35,86)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-67; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	15,7 (30,76)	2,0 (27,48)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	8,5 (34,36)	16,3 (36,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	20,7 (25,34)	4,0 (31,01)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-67; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	17,2 (32,51)	16,7 (37,25)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	11,1 (26,69)	7,0 (26,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-67; 67
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	17,2 (37,29)	11,7 (30,92)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	17,8 (26,65)	18,6 (28,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	24	15
Mittelwert (SD)	18,0 (25,92)	2,3 (26,53)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	22,1 (30,62)	7,4 (43,66)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-100; 100

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	12,9 (23,16)	11,1 (20,56)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	0; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	13,7 (31,21)	12,2 (47,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 100	-100; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	24,9 (20,73)	26,0 (22,32)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	0; 67	0; 67
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	4,4 (27,77)	14,9 (41,10)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-33; 100
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	14,7 (23,97)	5,5 (13,47)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-0,1 (30,86)	0 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	20,6 (17,08)	22,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	33,0 (0)	0 (33,00)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	33; 33	-33; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	33; 33	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-100,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-100,0 (-100,0; -100,0)	
Min, Max	-100; 100	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-10,2 (23,73)	-11,5 (27,15)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 67
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	45,0 (30,90)	47,1 (35,21)
Median (Q1; Q3)	34,0 (33,0; 67,0)	34,0 (33,0; 67,0)
Min, Max	-33; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

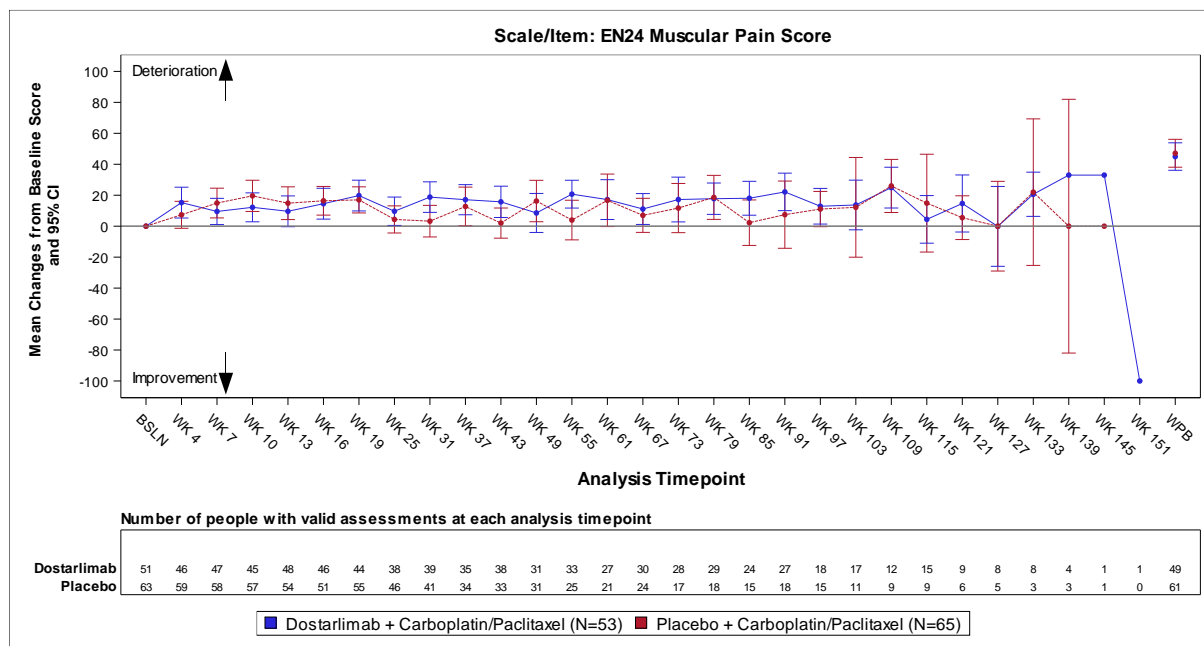


Abbildung 4-103: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst-Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53 und Abbildung 4-103 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine gleichermaßen unmittelbare und anhaltende geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Haarausfall*

Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	2,6 (14,66)	4,7 (15,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	73,9 (31,02)	67,4 (34,03)
Median (Q1; Q3)	67,0 (67,0; 100)	67,0 (50,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	-33; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	74,8 (35,62)	75,3 (31,58)
Median (Q1; Q3)	100,0 (67,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	55
Mittelwert (SD)	68,1 (38,14)	71,9 (36,57)
Median (Q1; Q3)	100,0 (33,0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	53
Mittelwert (SD)	65,2 (41,72)	74,5 (37,37)
Median (Q1; Q3)	100,0 (33,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	52
Mittelwert (SD)	60,1 (44,26)	67,3 (40,42)
Median (Q1; Q3)	83,5 (0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	-33; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	42	56
Mittelwert (SD)	55,9 (51,01)	66,4 (41,98)
Median (Q1; Q3)	83,5 (0; 100)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	46
Mittelwert (SD)	34,3 (44,87)	34,8 (43,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 67,0)	0 (0; 67,0)
Min, Max	-33; 100	0; 100
<b>Woche 31</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	39	40
Mittelwert (SD)	23,1 (42,69)	16,7 (37,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 67,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	34	34
Mittelwert (SD)	11,8 (32,70)	12,8 (31,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	32
Mittelwert (SD)	11,4 (36,57)	4,2 (22,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	30	30
Mittelwert (SD)	8,9 (31,47)	-2,2 (8,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 0
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	13,1 (34,27)	1,4 (17,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	14,2 (37,17)	3,1 (17,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	23
Mittelwert (SD)	7,8 (37,81)	5,8 (19,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
<b>Woche 73</b>		



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	10,7 (32,75)	3,9 (19,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	14,9 (34,01)	9,2 (15,21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	0; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	12,0 (34,51)	8,9 (23,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	18,5 (33,75)	7,4 (21,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	-33; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	12,9 (32,61)	4,5 (21,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	-33; 67
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	9,8 (25,69)	12,1 (22,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 67
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	11,1 (21,73)	25,9 (36,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 67	0; 100
<b>Woche 115</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	6,6 (13,66)	11,0 (16,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	11,0 (16,50)	16,5 (18,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	12,4 (17,08)	13,2 (18,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	4,1 (11,67)	22,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	8,3 (16,50)	22,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	1,4 (23,53)	5,0 (25,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	89,8 (23,74)	92,4 (18,68)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	33; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

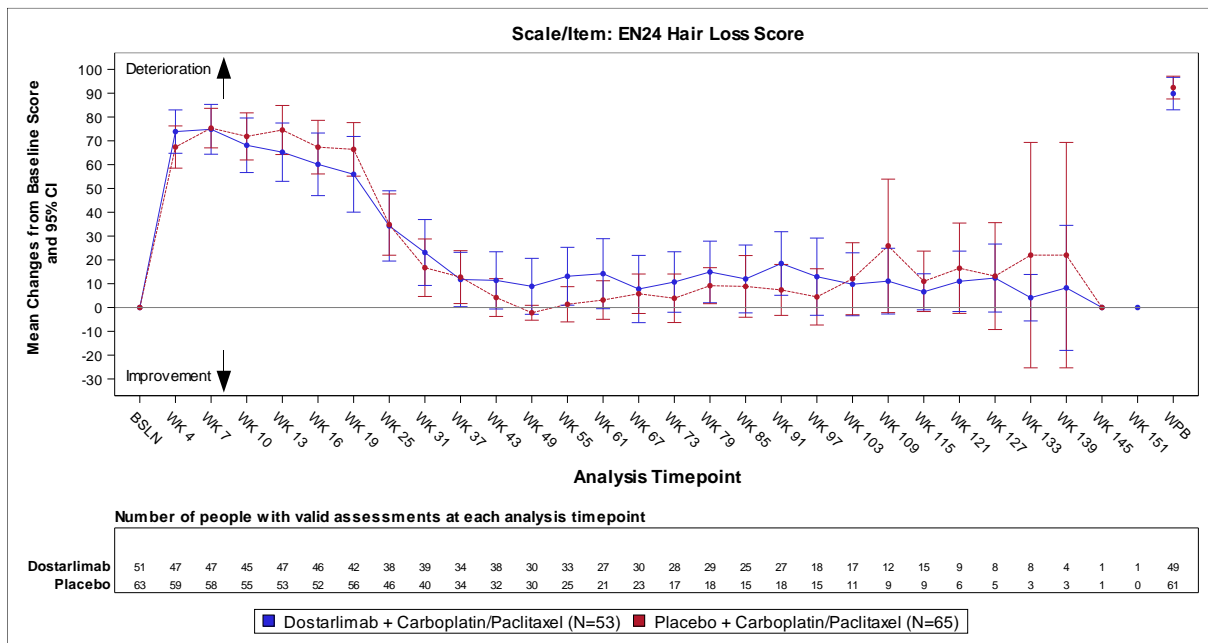


Abbildung 4-104: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Haarausfall“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-54 und Abbildung 4-104 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine gleichermaßen unmittelbare und deutliche Verschlechterung aufwiesen. In beiden Studienarmen nahm die Effektstärke im Studienverlauf ab, sodass die Verschlechterung ab Woche 43 nur noch geringfügig war. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Symptomskala: Geschmacksveränderung*

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala

„Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	8,5 (20,99)	7,9 (19,57)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	17,7 (28,61)	13,4 (30,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	12,7 (26,57)	15,8 (25,77)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	55
Mittelwert (SD)	13,6 (25,99)	20,0 (27,68)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	54
Mittelwert (SD)	13,5 (28,18)	17,2 (34,08)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 67	-100; 100
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	10,5 (26,98)	24,3 (33,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	11,6 (30,87)	22,0 (30,82)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	24,8 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	47
Mittelwert (SD)	2,6 (24,98)	0,7 (25,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	4,1 (28,82)	0,4 (21,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 33
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-0,1 (28,04)	6,9 (25,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	3,5 (29,87)	2,0 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	31
Mittelwert (SD)	-4,3 (22,46)	10,7 (24,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 67	-33; 67
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	25
Mittelwert (SD)	-2,1 (27,62)	0 (21,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 33
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	21
Mittelwert (SD)	-5,0 (20,09)	3,1 (17,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	-6,7 (18,45)	2,7 (21,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-3,6 (20,98)	5,9 (29,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 100
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-2,4 (23,46)	1,8 (13,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	-1,4 (26,37)	-2,2 (15,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	-3,7 (25,13)	12,9 (25,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 67	0; 100
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-3,7 (19,43)	6,6 (13,66)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	0; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	0 (23,69)	6,0 (13,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	0; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	5,5 (24,07)	14,7 (17,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	0; 33
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	8,8 (34,43)	11,0 (16,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	0; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	-7,4 (22,33)	16,5 (18,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 0	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	-8,4 (23,69)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	0; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-4,3 (27,86)	33,3 (33,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (0; 67,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-67; 33	0; 67
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	-16,8 (33,50)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-67,0 (-)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	-67,0 (-67,0; -67,0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	-67; -67	33; 33
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-2,1 (22,01)	-1,6 (19,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	36,6 (34,98)	42,6 (34,02)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (33,0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		



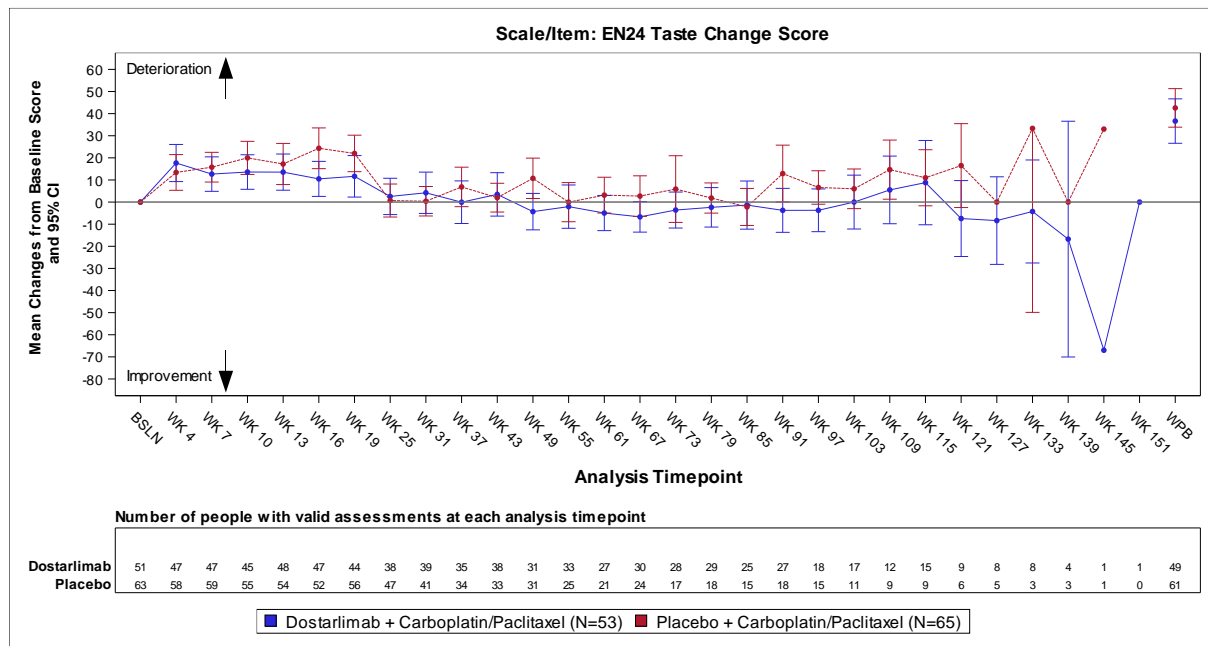


Abbildung 4-105: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-55 und Abbildung 4-105 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine initiale Verschlechterung aufwiesen mit einer geringfügig stärkeren Ausprägung der Effektstärke im Kontrollarm. Ab Woche 25 schwankten die Werte beider Studienarme um das Ausgangsniveau, wobei im Dostarlimab-Arm tendenziell eine Verbesserung und im Kontrollarm tendenziell eine Verschlechterung zu beobachten war. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.2.4 Tumoransprechen – RCT (ergänzend dargestellt)**

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zum Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	<p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen wurde repräsentiert durch die Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) und die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR).</p> <p><u>Objektive Ansprechrates (ORR):</u> Die Objektive Ansprechrates wurde definiert als der Anteil an Patientinnen mit einem kompletten (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) als bestem Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR). Patientinnen, für die nach Studienbeginn keine auswertbaren Tumorbefunde vorlagen, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p><u>Krankheitskontrollrate (DCR):</u> Die Krankheitskontrollrate wurde definiert als der Anteil an Patientinnen, die über mindestens 5 Wochen eine CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), keine CR/keine Progression (Progressive Disease, PD) oder keine messbare Erkrankung als BOR gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 erreichten.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (DOR):</u> Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten CR oder PR und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten nachfolgenden Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 oder des Todes ohne vorherige Krankheitsprogression.</p> <p>Die Beurteilung von ORR, DCR und DOR erfolgte sowohl durch einen Prüfarzt als auch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p>Das Odds Ratio (OR) wurde mit Hilfe einer nicht-adjustierten logistischen Regression berechnet. Das Relatives Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) wurden auf Basis der Werte der Vierfeldertafel bestimmt. Für Nullzellen wurde ggf. eine Korrektur vorgenommen (Addition von 0,5 in allen Zellen). Für die Berechnung des p-Wertes wurde Fisher's exakter Test verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für DOR wurde das Hazard-Ratio mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>213361 (RUBY)</b>						
ORR (Prüfarzt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DCR (Prüfarzt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DCR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DOR (Prüfarzt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DOR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie 213361 (RUBY) wurde das Tumoransprechen über drei Endpunkte erhoben.

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ wurde definiert als Anteil der Patientinnen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.

Der Endpunkt „Krankheitskontrollrate“ wurde definiert als Anteil der Patientinnen, die über mindestens 5 Wochen ein vollständiges oder partielles Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung zeigten.

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wurde definiert als Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt).

Die Endpunkte wurden doppelblind erhoben und sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das BICR anhand objektiver Kriterien beurteilt. Alle Endpunkte wurden auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte zum Tumoransprechen ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für alle drei Endpunkte als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zum Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Endpunkte „Objektive Ansprechrates (ORR)“ und „Krankheitskontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP			
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)	OR <sup>e</sup> [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>ORR (Prüfarzt)<sup>g</sup></b>	53	38 (71,7) <sup>c</sup>	65	40 (61,5) <sup>c</sup>	0,63 [0,290; 1,376]	0,86 [0,664; 1,109]	0,10 [-0,068; 0,271]	0,3285
<b>ORR (BICR)<sup>g</sup></b>	53	37 (69,8) <sup>c</sup>	65	38 (58,5) <sup>c</sup>	0,61 [0,283; 1,310]	0,84 [0,639; 1,098]	0,11 [-0,059; 0,286]	0,2498
<b>DCR (Prüfarzt)<sup>g</sup></b>	53	48 (90,6) <sup>d</sup>	65	58 (89,2) <sup>d</sup>	0,86 [0,257; 2,893]	0,99 [0,873; 1,112]	0,01 [-0,096; 0,122]	> 0,9999
<b>DCR (BICR)<sup>g</sup></b>	53	48 (90,6) <sup>d</sup>	65	60 (92,3) <sup>d</sup>	1,25 [0,342; 4,570]	1,02 [0,912; 1,140]	-0,02 [-0,119; 0,085]	0,7518
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit einem CR oder PR als BOR								
d: Patientinnen, die über mindestens 5 Wochen eine CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), keine CR/keine Progression (Progressive Disease, PD) oder keine messbare Erkrankung als BOR erreichten								
e: Nicht-adjustierte logistische Regression								
f: Fisher´s exakter Test								
g: Die Beurteilung der ORR und der DCR erfolgte durch einen Prüfarzt und ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien.								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quelle: Tabelle 2.1602 und Tabelle 2.2102 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								

Für die Endpunkte „Objektive Ansprechrates“ und „Krankheitskontrollrate“ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen identifiziert werden (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens DOR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> /N <sup>d</sup> (%)	Median in Monaten <sup>e</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> /N <sup>d</sup> (%)	Median in Monaten <sup>e</sup> [95 %-KI]	HR <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
<b>DOR (Prüfarzt)<sup>h</sup></b>	53	14/38 (36,8)	NBB [10,1; NBB]	65	33/40 (82,5)	5,4 [3,9; 8,1]	<b>0,25</b> [0,131; 0,485]	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>DOR (BICR)<sup>h</sup></b>	53	11/37 (29,7)	NBB [13,1; NBB]	65	24/38 (63,2)	6,9 [5,5; 10,1]	<b>0,25</b> [0,117; 0,540]	<b>0,0002</b>

a: Datenschnitt vom 28.09.2022  
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom  
c: Patientinnen mit Progression oder Tod jeglicher Ursache nach vorangegangener CR oder PR  
d: Anzahl der Patientinnen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen  
e: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.  
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus  
g: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus  
h: Die Beurteilung der DOR erfolgte durch einen Prüfarzt und ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: Tabelle 2.2602 und Tabelle 2.3102 (<sup>34</sup>GSK, 2023)

Für die mediane Dauer des Ansprechens zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelten Patientinnen, unabhängig davon, ob der Endpunkt durch einen Prüfarzt (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,131; 0,485];  $p < 0,0001$ ) oder durch das BICR (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,117; 0,540];  $p = 0,0002$ ) beurteilt wurde. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die mediane Dauer des Ansprechens im Dostarlimab-Arm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die Zeit bis zum Ansprechen dagegen 5,4 (Prüfarzt) bzw. 6,9 (BICR) Monate.

In Abbildung 4-106 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (Prüfarzt)“ und in Abbildung 4-107 für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (BICR)“ dargestellt.

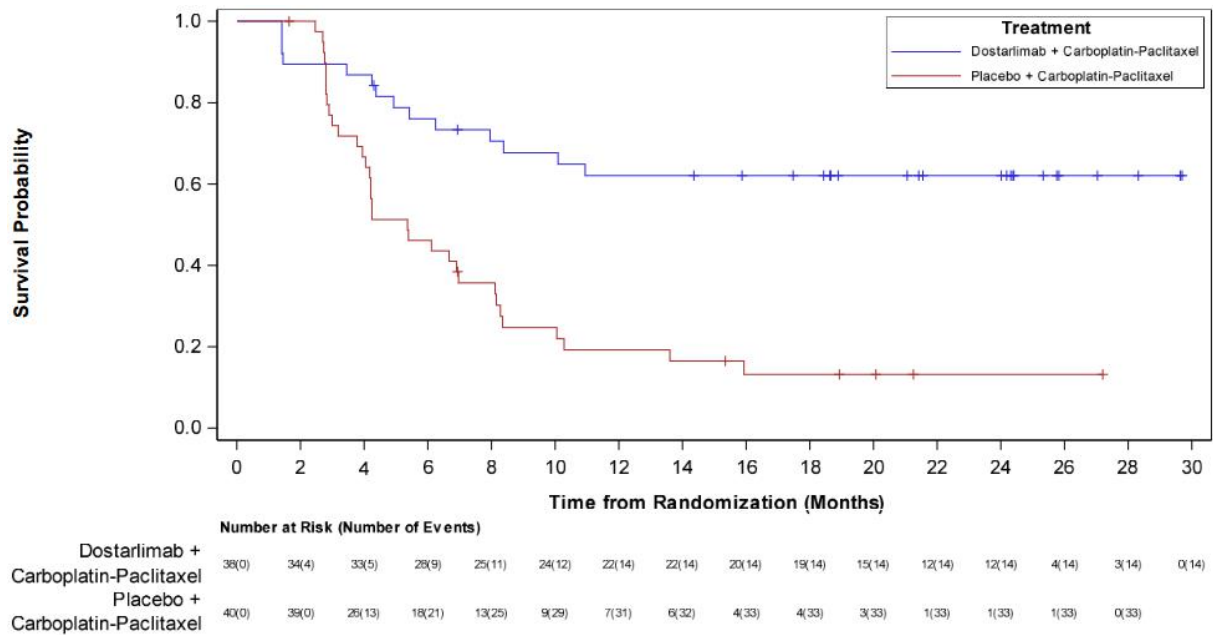


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

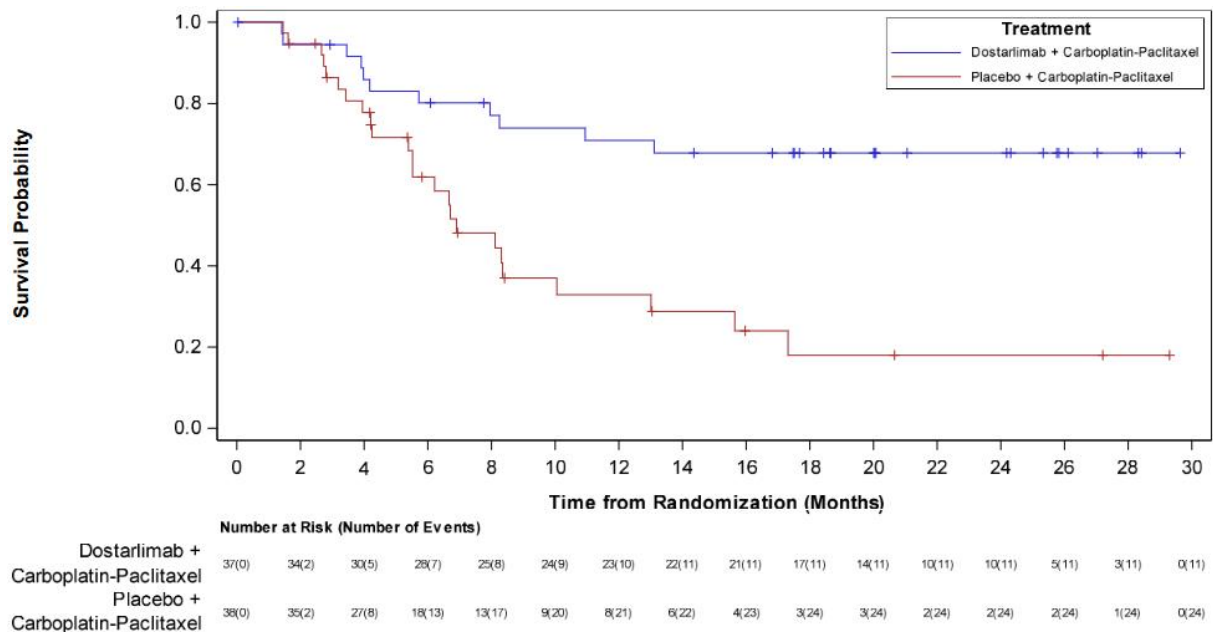


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

## **4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**

### **4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
213361 (RUBY)	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der Globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die drei Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> besteht aus 30 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität sowie zu einzelnen krankheits- oder therapiebedingten Symptomen. Dabei setzt sich der EORTC QLQ-C30 aus fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), sechs Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) sowie einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus zusammen.</p> <p>Die Items des globalen Gesundheitsstatus werden auf einer Skala von 1 bis 7 und die Items der fünf Funktionsskalen auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Hohe Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-Skala sind mit einer besseren Funktionsfähigkeit oder einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Hierbei entspricht eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore einer Minimal Clinically Important Difference (MCID).</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-EN24</u> ist ein Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30, der spezifisch die Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschreibt. Er besteht aus 24 Fragen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Problemen betroffener Patientinnen. Dabei setzt er sich aus zehn Symptomskalen (Lymphödem, urologische Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, eingeschränkte Körperwahrnehmung, sexuelle/vaginale Probleme, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel- und Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall, Geschmacksveränderung) und drei Funktionsskalen (sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss) zusammen.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Analog zum EORTC QLQ-C30 stellt ein hoher Wert auf den Symptomskalen ein höheres Maß an Symptomen oder Problemen und ein hoher Wert auf den Funktionsskalen eine bessere Funktionsfähigkeit oder eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore entspricht einer MCID.</p> <p>Die Datenerhebung der Fragebögen erfolgte während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten (Baseline, jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für sechs Zyklen und nachfolgend jeweils an Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus). Nach Behandlungsabbruch wurden sie zu den End-of-Treatment (EOT)-Visiten, zum Safety-Follow-up und alle 90 Tage (<math>\pm 14</math> Tage) während des Survival-Follow-up erhoben.</p> <p>Für alle Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom.</p> <p><b>Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung:</b> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24).</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit erster klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um <math>\geq 10</math> Punkte angegeben.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p> <p><b>Ergänzende Analyse: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung:</b> Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der Periode der dauerhaften Verschlechterung/Verbesserung, wobei die dauerhafte Verschlechterung/Verbesserung folgende Kriterien erfüllen muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es muss eine klinisch relevante Veränderung zum Ausgangswert vorliegen (Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte bei EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) UND</li> <li>• Kein Unterschreiten der klinisch relevanten Veränderung beim folgenden Bewertungszeitpunkt UND</li> <li>• Mindestens drei Bewertungen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung</li> </ul> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit dauerhafter klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um <math>\geq 10</math> Punkte angegeben.</p> <p>Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“.</p> <p>Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b><i>Ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf</i></b></p> <p>In diese Analysen und grafische Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für ein PRO von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zu EOT und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden dann diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Visiten verwendet.</p> <p><b><i>MMRM (Mixed-Model-For-Repeated-Measurements)</i></b></p> <p>Ergänzend wurden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung, berechnet auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]), durchgeführt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Difference eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet.</p> <p>Die vollständigen Analyseergebnisse und grafischen Darstellungen zum Verlauf der MMRM-Analysen über den Beobachtungszeitraum sind in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><b><i>Deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf</i></b></p> <p>Weiter wird eine Auswertung über die Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Studienverlauf der einzelnen Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Hierzu werden zu jedem Item der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die Daten und Darstellungen beziehen sich auf die Veränderung zur Baseline und somit auf die Anzahl an Patientinnen, für die zum Zeitpunkt der Baseline und dem entsprechenden Zeitfenster Daten zur Verfügung standen. In Anhang 4-G finden sich zusätzlich Daten für die gesamte Anzahl der Patientinnen, für die Daten für das entsprechende Zeitfenster zur Verfügung standen, unabhängig von der Baseline.</p> <p><b><i>AUC (Area-Under-The-Curve)</i></b></p> <p>Ergänzend wurde die AUC für die jeweiligen Fragebögen für jede Patientin unter Verwendung der Trapezregel berechnet und durch Division der berechneten AUC durch das tatsächliche Zeitintervall (Anzahl der Tage vom Studienbeginn bis zum Tag der letzten Bewertung einschließlich der Sicherheits- und Überlebensnachbeobachtungsphase) normalisiert. Die AUC wurden, unter Verwendung eines ANCOVA-Modells, ergänzend ausgewertet und sind in Anhang 4-G dargestellt.</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>213361 (RUBY)</b>						
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-EN24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen zwischen 78,6 (EOT) und 100% und somit durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 lagen die erwartbaren Rücklaufquoten zwischen 75,0 (EOT) und 100 %. Fragen zum EORTC QLQ-EN24 Item „Sexueller Genuss“ mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Diesen Fragen wurde zu Baseline von 17,0 % der Patientinnen der gesamten ITT-Population beantwortet. Für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte wurde die Rücklaufquote basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Rücklaufquoten für das Item „Sexueller Genuss“ lagen zwischen 17,0 % (EOT) und 100 %.

Zwischen den beiden Studienarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den Rücklaufquoten. Die erhobenen Daten können dementsprechend als aussagekräftig und bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde somit ebenfalls adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als niedrig bewertet.

Die detaillierten Rücklaufquoten sind in Anhang 4-G für alle ausgewerteten Skalen und Items dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	53	27 (50,9)	12,9 [4,0; NBB]	65	46 (70,8)	4,2 [2,0; 9,0]	0,63 [0,387; 1,040]	0,0674
Körperliche Funktion	53	31 (58,5)	4,0 [2,1; 23,5]	65	41 (63,1)	3,7 [2,1; 10,8]	0,95 [0,590; 1,523]	0,8182
Rollenfunktion	53	30 (56,6)	4,4 [2,3; NBB]	65	47 (72,3)	2,5 [1,4; 4,4]	0,62 [0,389; 1,001]	0,0518
Emotionale Funktion	53	27 (50,9)	20,5 [3,5; NBB]	65	33 (50,8)	13,9 [4,2; NBB]	0,86 [0,509; 1,467]	0,5740
Kognitive Funktion	53	32 (60,4)	4,0 [2,3; 8,8]	65	48 (73,8)	2,9 [2,1; 4,1]	0,70 [0,441; 1,106]	0,1185
Soziale Funktion	53	27 (50,9)	4,2 [2,5; NBB]	65	47 (72,3)	2,8 [1,5; 8,8]	<b>0,58</b> <b>[0,356; 0,938]</b>	<b>0,0244</b>
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>								
Sexuelles Interesse	53	10 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	65	17 (26,2)	NBB [NBB; NBB]	0,64 [0,291; 1,408]	0,2617
Sexuelle Aktivität	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,22 [0,369; 4,010]	0,7380

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Sexueller Genuss	53	3 (5,7)	NBB [16,9; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [23,5; NBB]	1,09 [0,180; 6,606]	0,9243
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4402 und Tabelle 2.5502 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung***

#### **EORTC QLQ-C30**

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,356; 0,938];  $p = 0,0244$ ) zugunsten der Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurde. Für den globalen Gesundheitsstatus und alle übrigen Funktionsskalen konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

#### **EORTC QLQ-EN24**

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 4-108 bis Abbildung 4-116 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

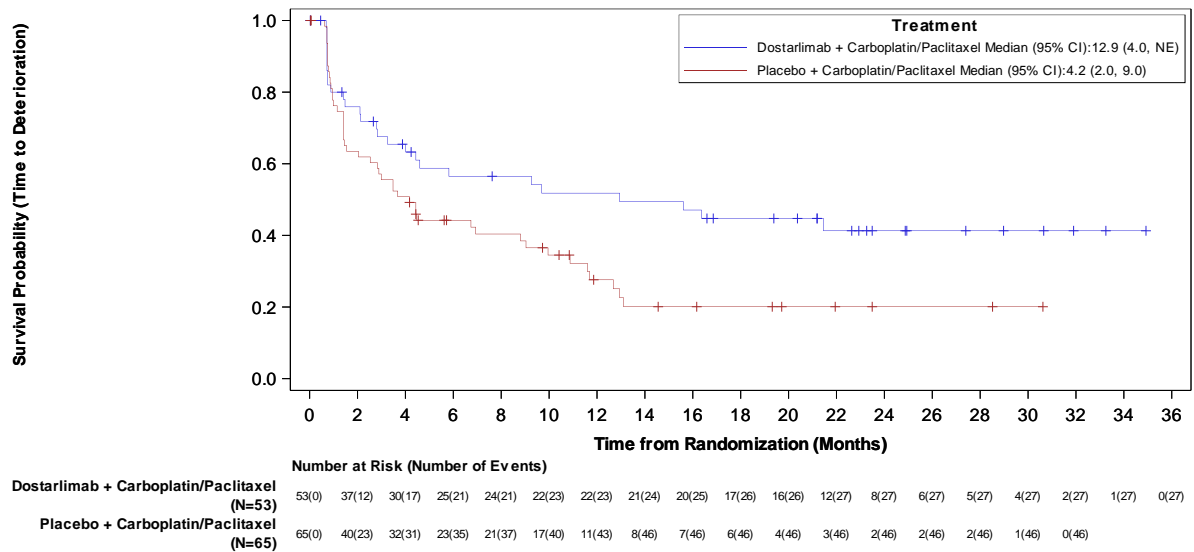


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

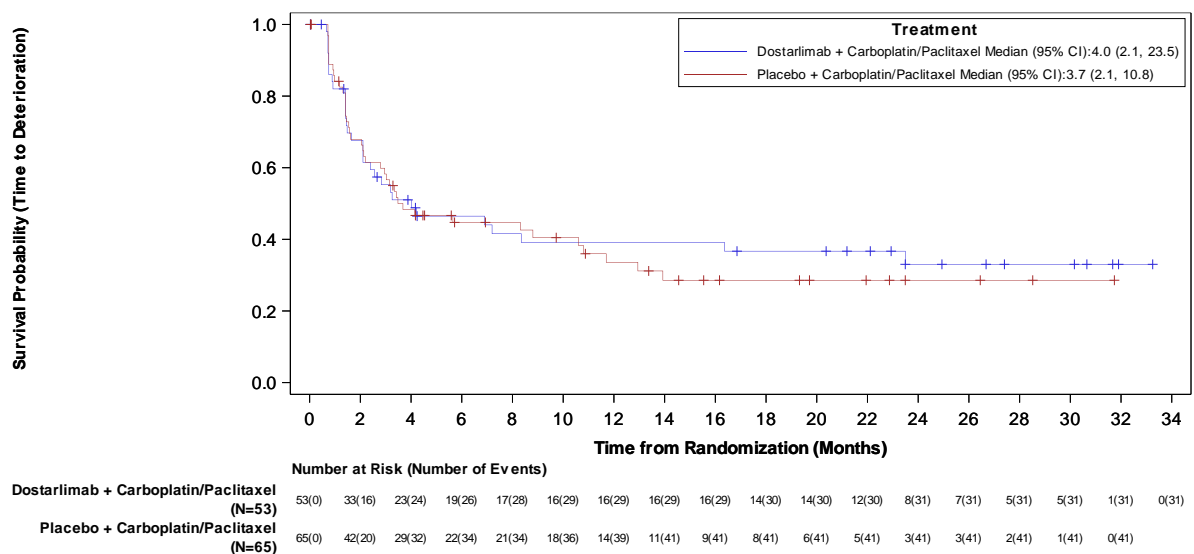


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

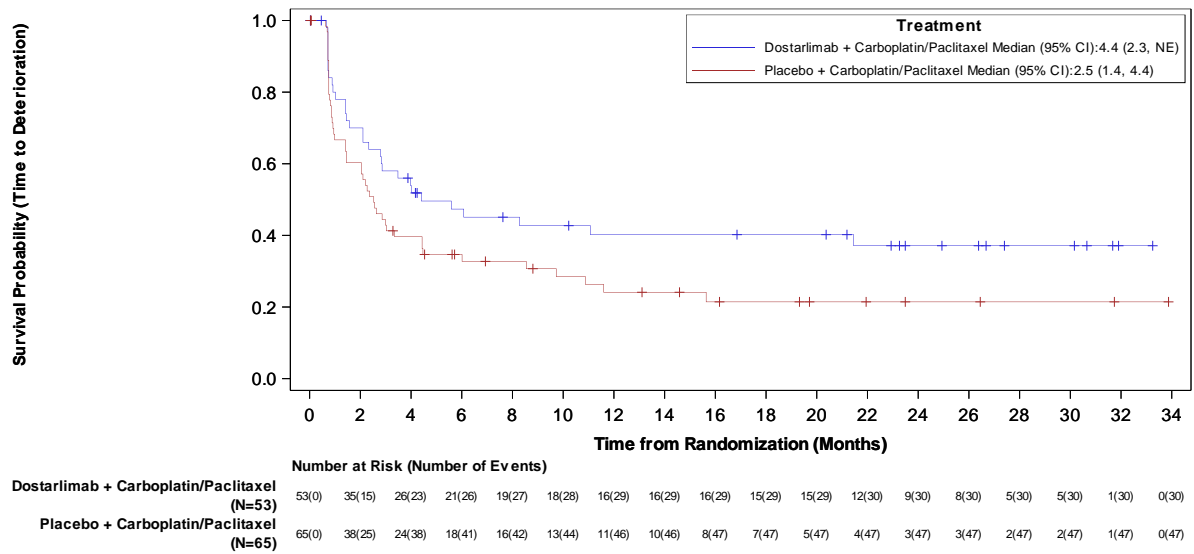


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

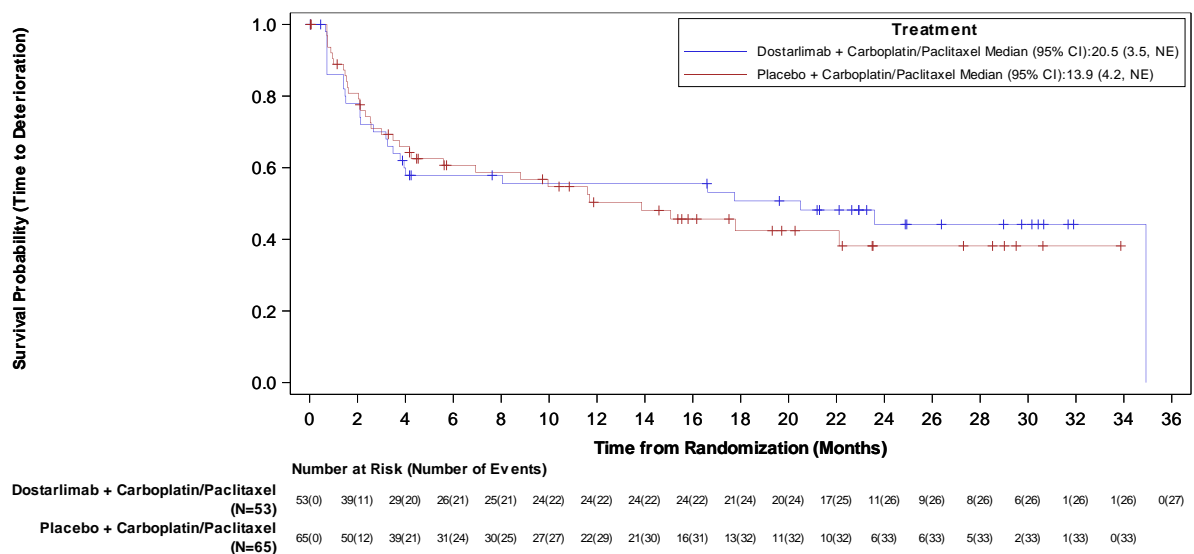


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

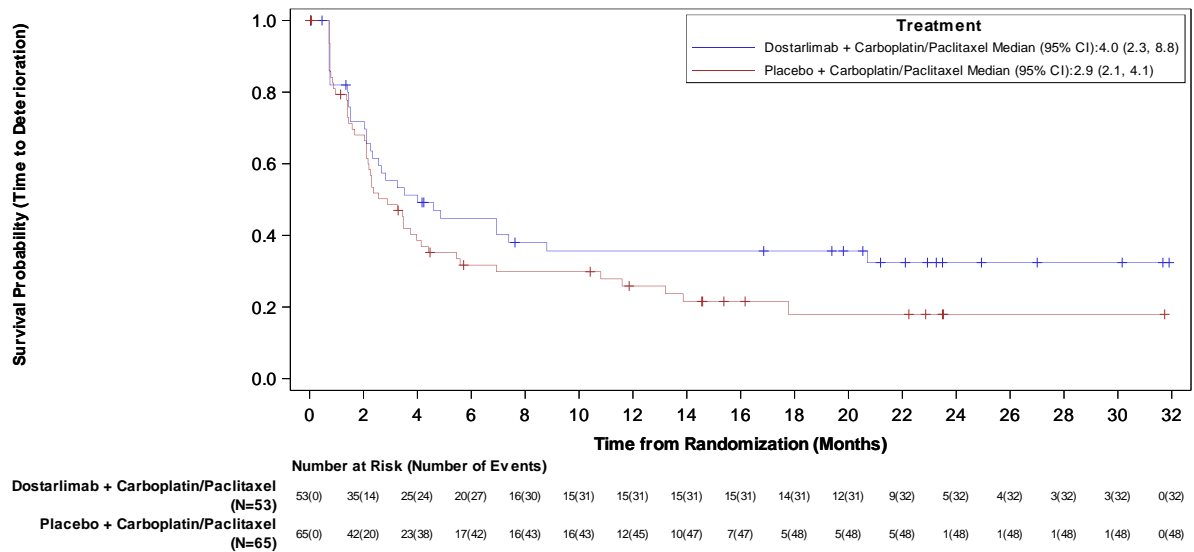


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

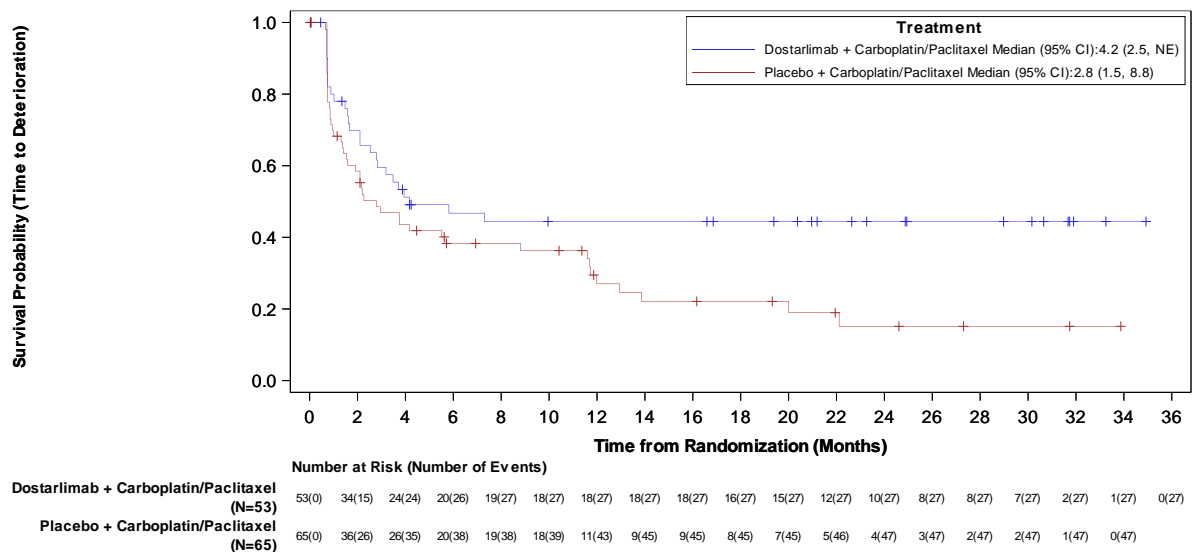


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



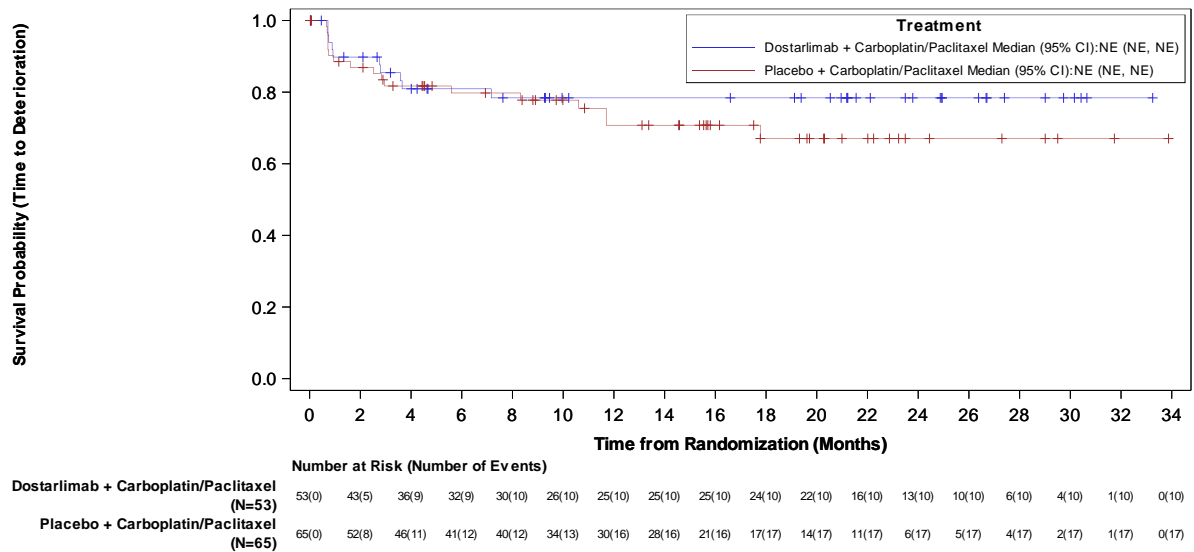


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

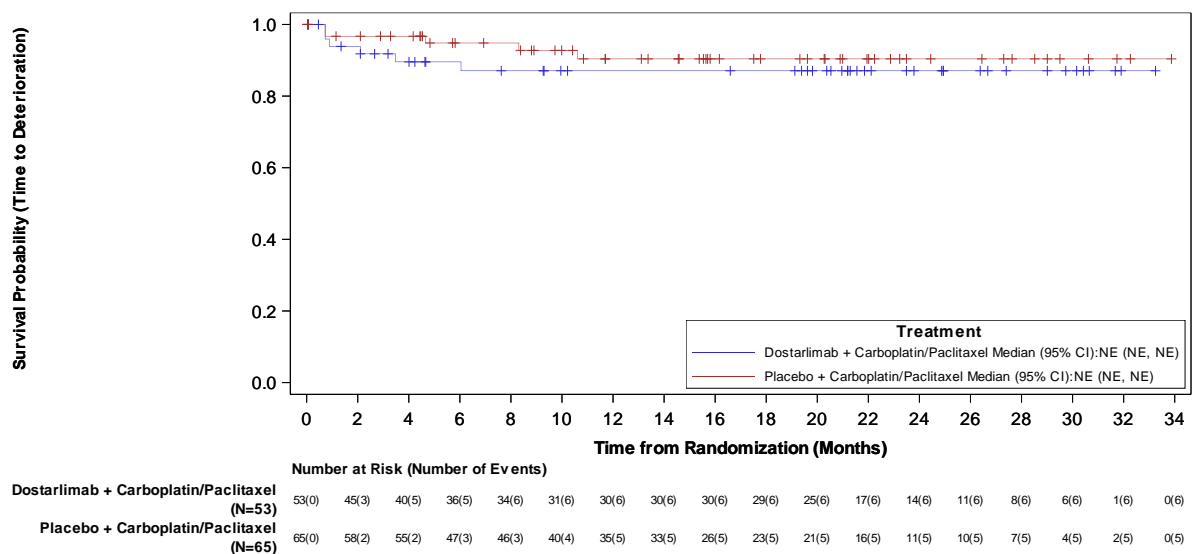


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

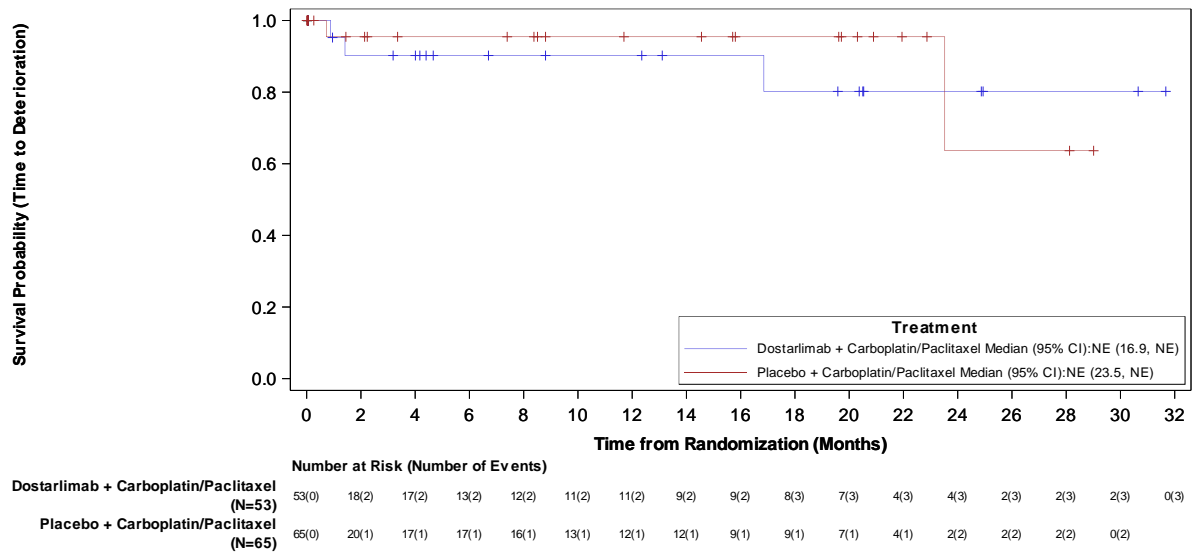


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	53	28 (52,8)	5,1 [1,4; NBB]	65	27 (41,5)	NBB [4,8; NBB]	0,74 [0,437; 1,266]	0,2696
Körperliche Funktion	53	24 (45,3)	NBB [2,1; NBB]	65	34 (52,3)	10,6 [3,5; NBB]	1,23 [0,726; 2,099]	0,4279
Rollenfunktion	53	32 (60,4)	2,4 [1,3; 9,3]	65	26 (40,0)	NBB [6,3; NBB]	<b>0,59 [0,352; 0,999]</b>	<b>0,0450</b>
Emotionale Funktion	53	30 (56,6)	3,0 [1,4; NBB]	65	33 (50,8)	6,0 [2,8; NBB]	0,85 [0,515; 1,402]	0,5306
Kognitive Funktion	53	18 (34,0)	NBB [3,6; NBB]	65	19 (29,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,461; 1,686]	0,7069
Soziale Funktion	53	25 (47,2)	11,9 [1,4; NBB]	65	21 (32,3)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,331; 1,063]	0,0818

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>								
Sexuelles Interesse	53	20 (37,7)	30,3 [11,3; NBB]	65	23 (35,4)	NBB [13,4; NBB]	0,95 [0,517; 1,732]	0,8678
Sexuelle Aktivität	53	13 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	65	17 (26,2)	NBB [27,1; NBB]	1,20 [0,578; 2,512]	0,6222
Sexueller Genuss	53	2 (3,8)	NBB [21,6; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [21,2; NBB]	<b>6,68</b> <b>[0,772; 57,857]</b>	<b>0,0474</b>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4402 und Tabelle 2.5502 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung***

#### EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,352; 0,999]; p = 0,0450). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung betrug für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ im Dostarlimab-Arm 2,4 Monate, wohingegen diese im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Bezüglich des globalen Gesundheitsstatus und aller weiteren Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden.

#### EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich bezüglich der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ ein statistischer Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 6,68 [0,772; 57,857]; p = 0,0474). Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Für diese Funktionsskala ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patientinnen mit einer verbesserten Bewertung um mindestens 10 Punkte in beiden Studienarmen gering war

(Dostarlimab-Arm vs. Kontrollarm: 2 vs. 5). Für alle übrigen Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden.

In Abbildung 4-117 bis Abbildung 4-125 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

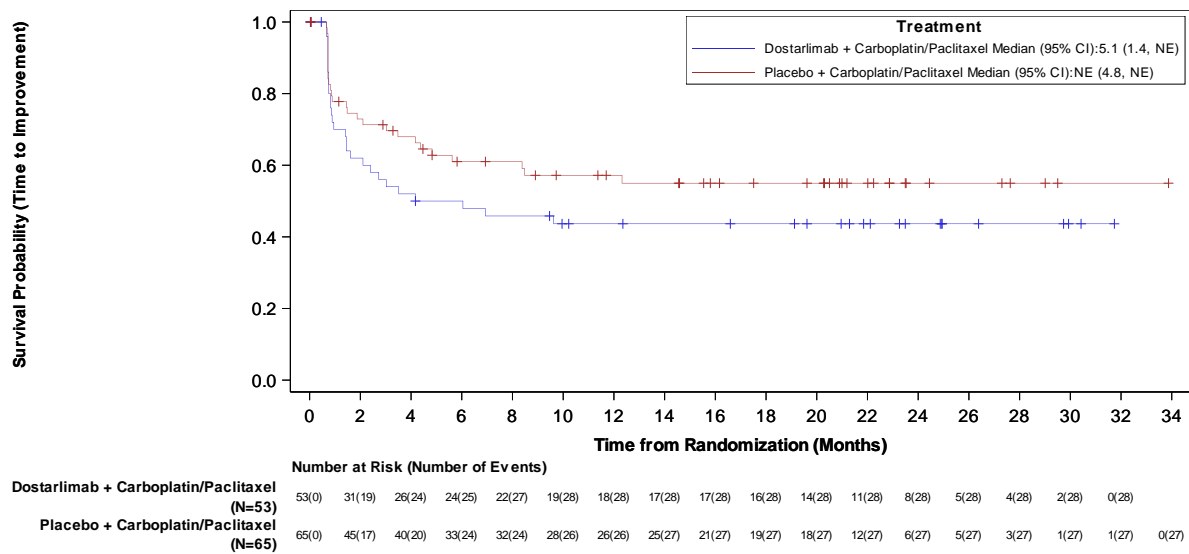


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

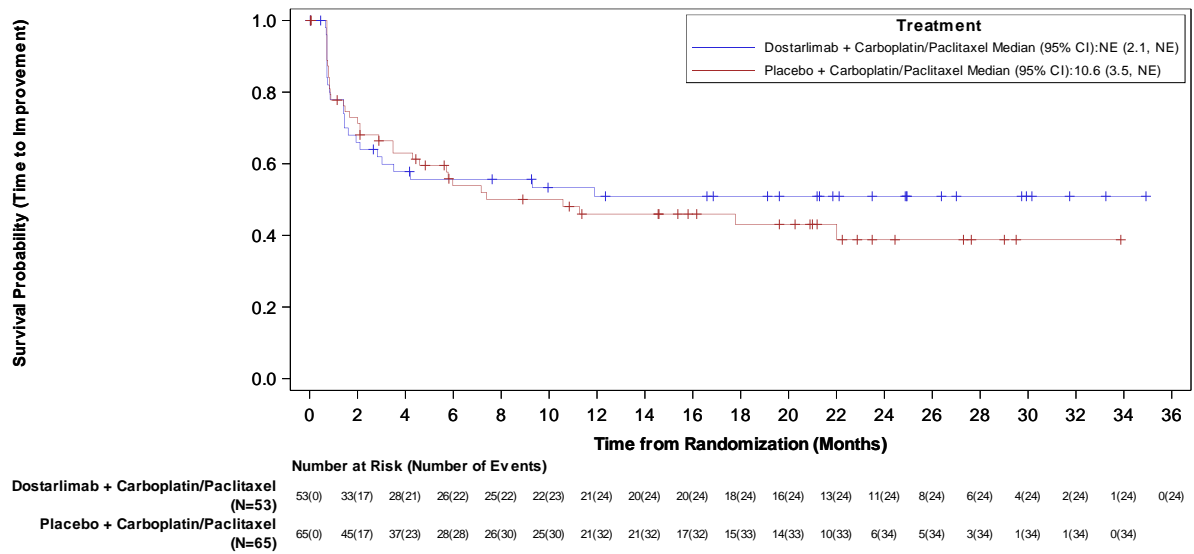


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

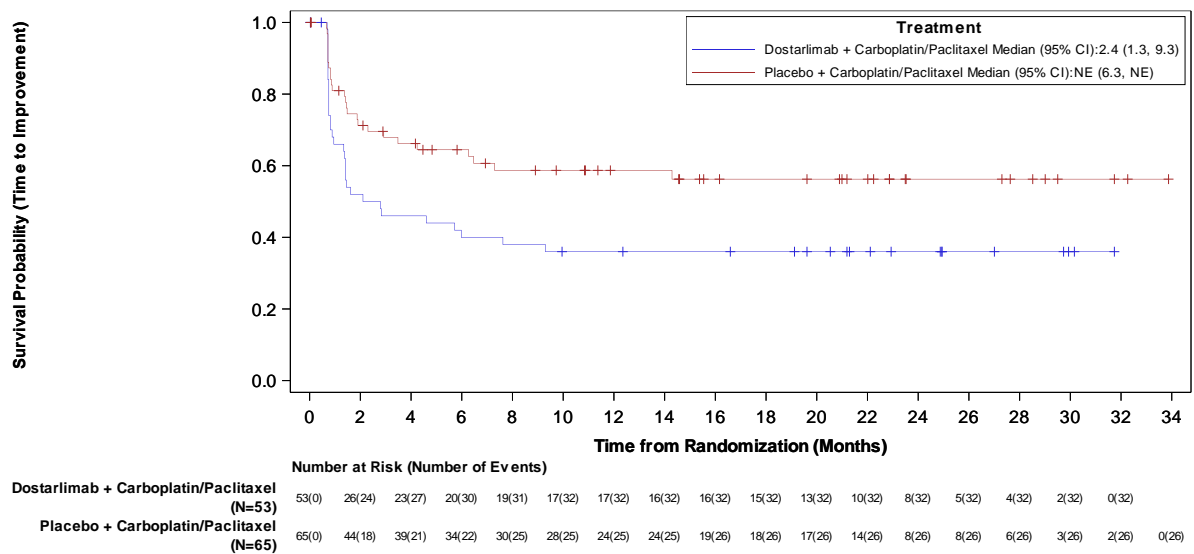


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

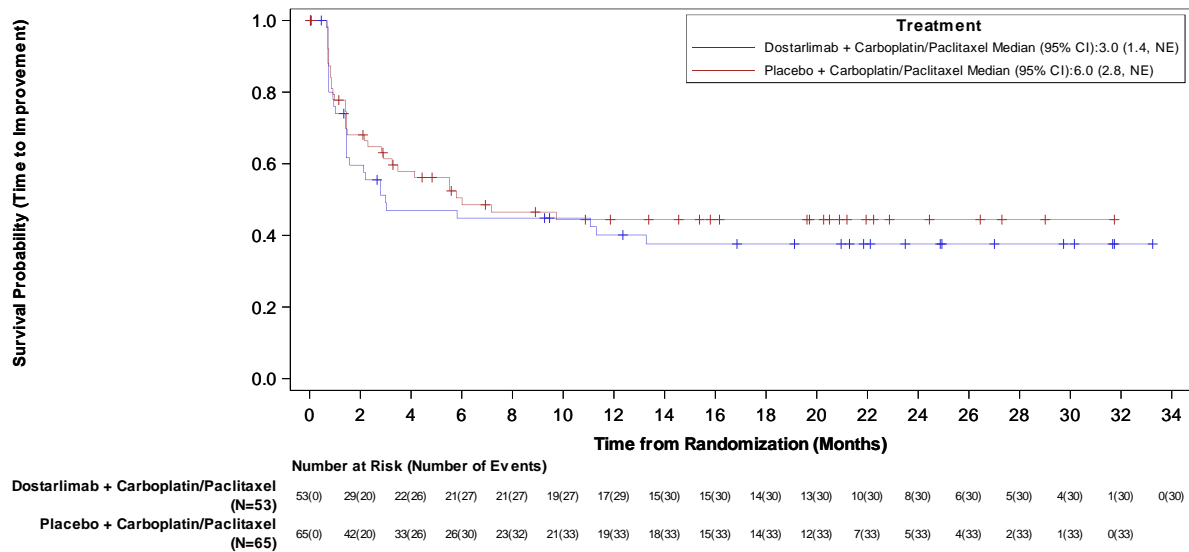


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

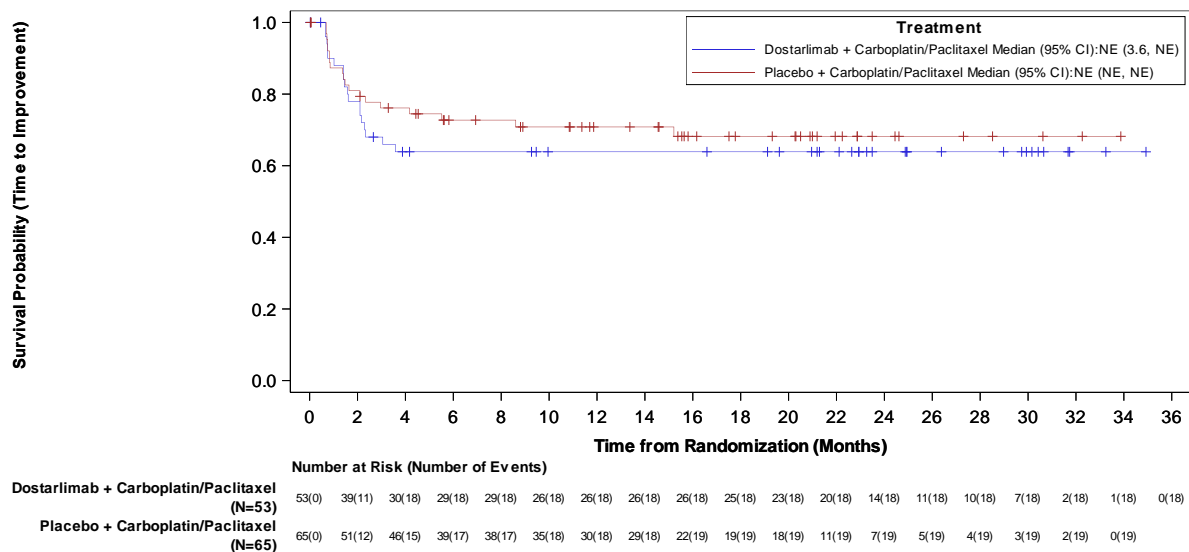


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

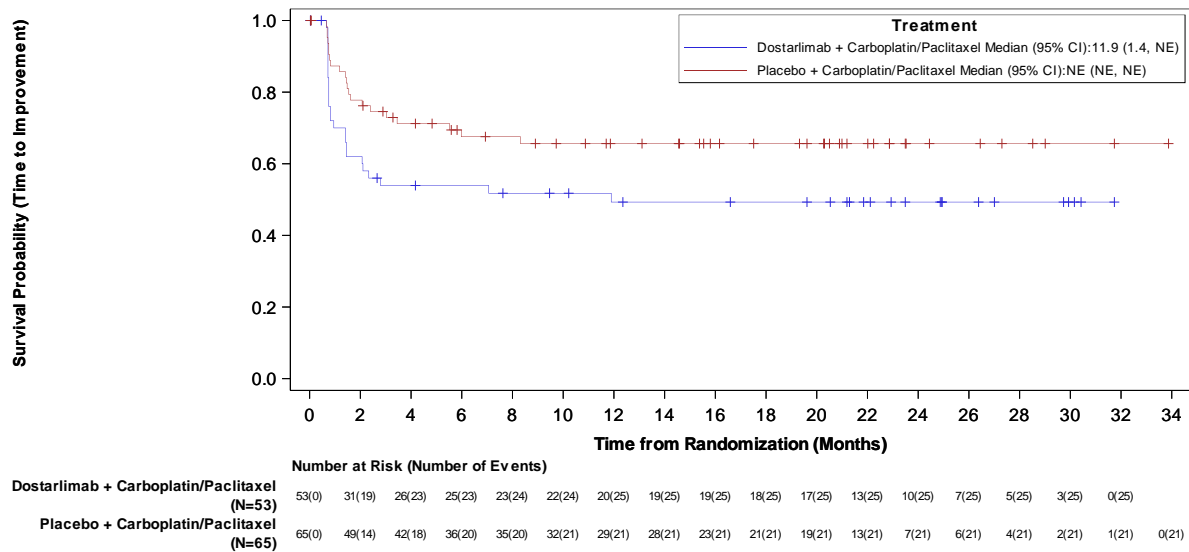


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

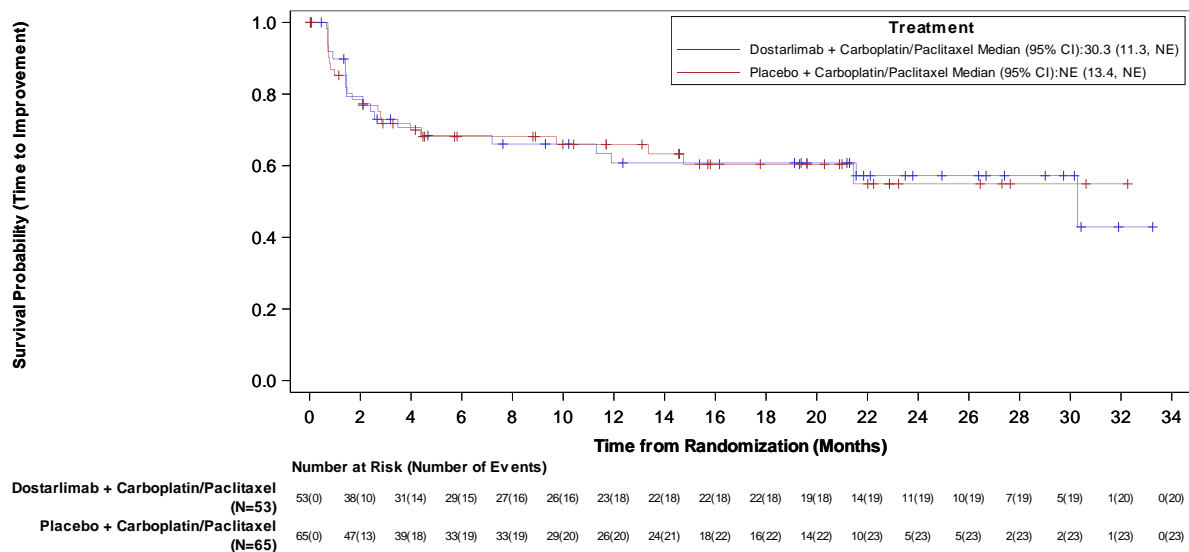


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

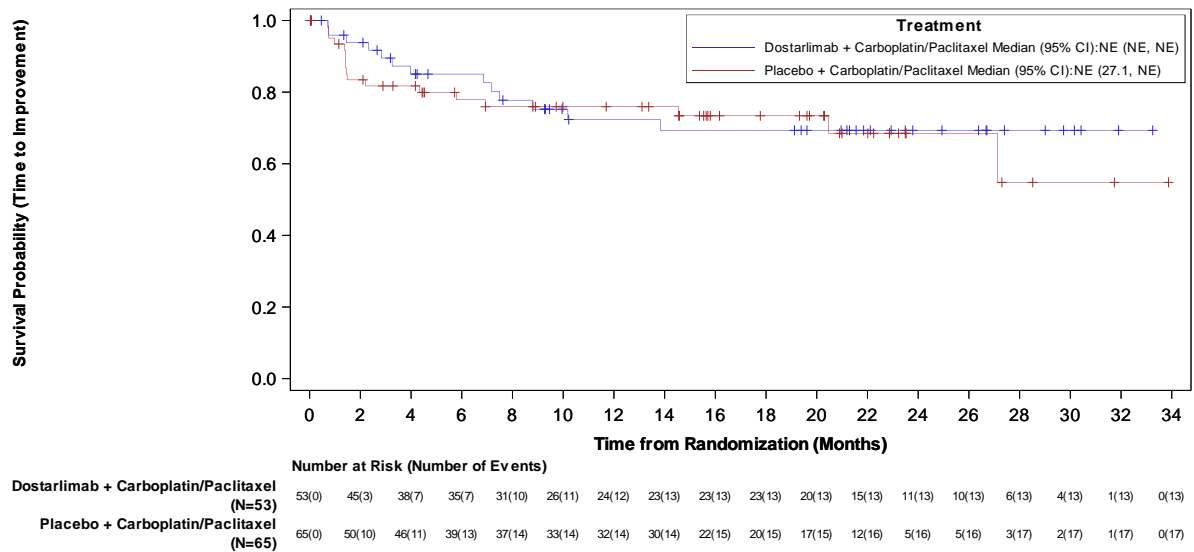


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

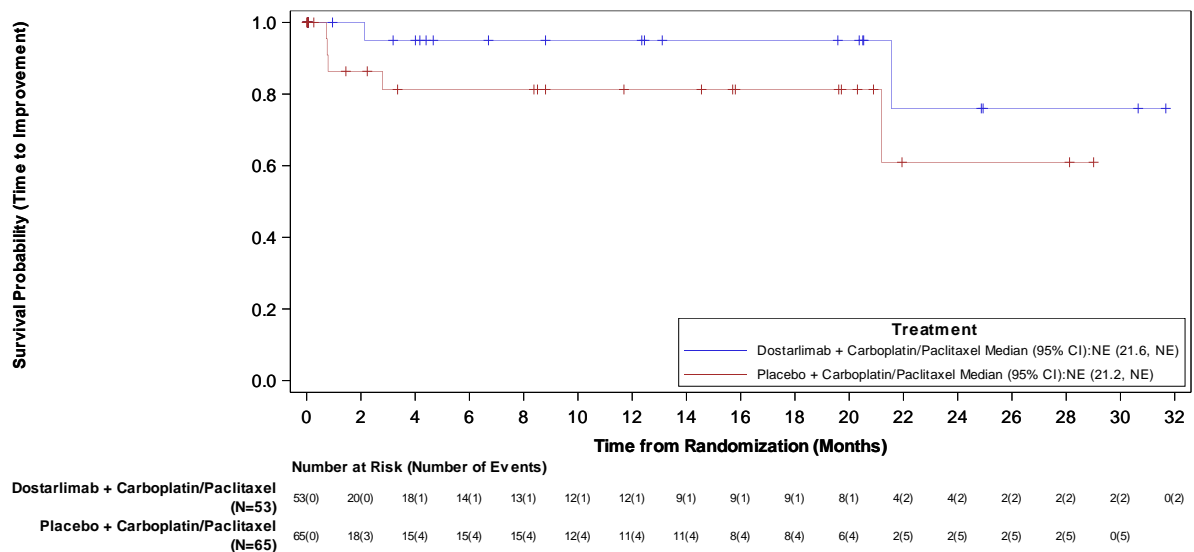


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



**Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung/ Verbesserung (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	<b>0,27</b> [0,076; 0,997]	<b>0,0369</b>
Körperliche Funktion	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [28,4; NBB]	0,30 [0,083; 1,074]	0,0504
Rollenfunktion	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [24,7; NBB]	<b>0,22</b> [0,063; 0,786]	<b>0,0109</b>
Emotionale Funktion	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,58 [0,101; 3,352]	0,5409
Kognitive Funktion	53	3 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	0,34 [0,091; 1,253]	0,0884
Soziale Funktion	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,65 [0,187; 2,234]	0,4876
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>								
Sexuelles Interesse	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,29 [0,057; 1,451]	0,1092
Sexuelle Aktivität	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Sexueller Genuss	53	1 (1,9)	NBB [9,7; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<p>a: Datenschnitt vom 28.09.2022</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom</p> <p>c: Patientinnen mit dauerhaft verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um <math>\geq 10</math> Punkte</p> <p>d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus</p>								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4902 und Tabelle 2.6002 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung***

#### EORTC QLQ-C30

Für den globalen Gesundheitsstatus konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Dostarlimab-Armes (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,076; 0,997]; p = 0,0369) hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich auch für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelten Patientinnen (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,063; 0,786]; p = 0,0109). Für aller weiteren Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden.

#### EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 4-126 bis Abbildung 4-134 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

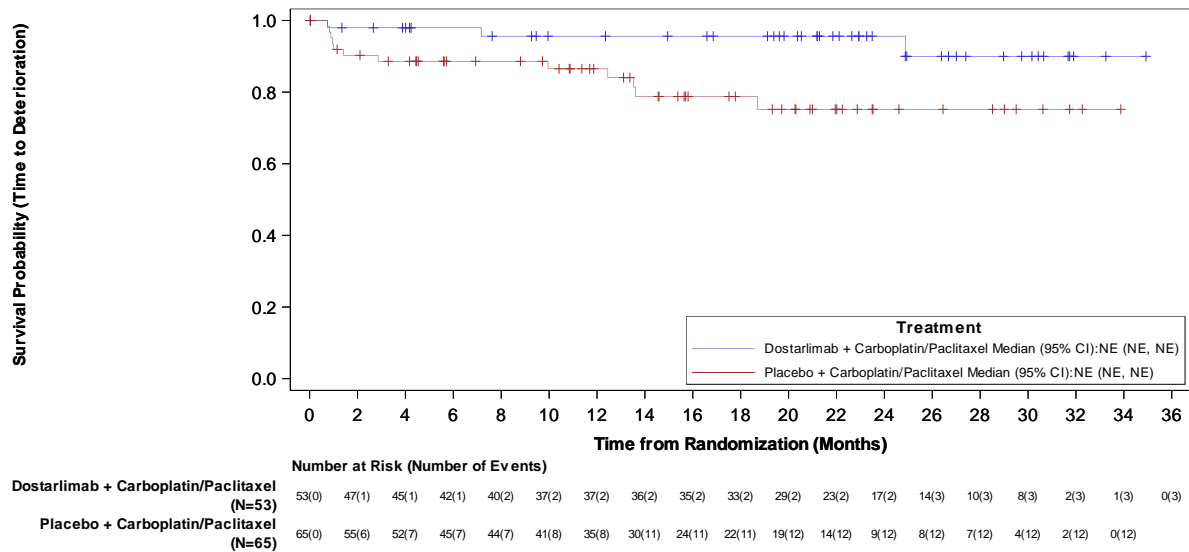


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

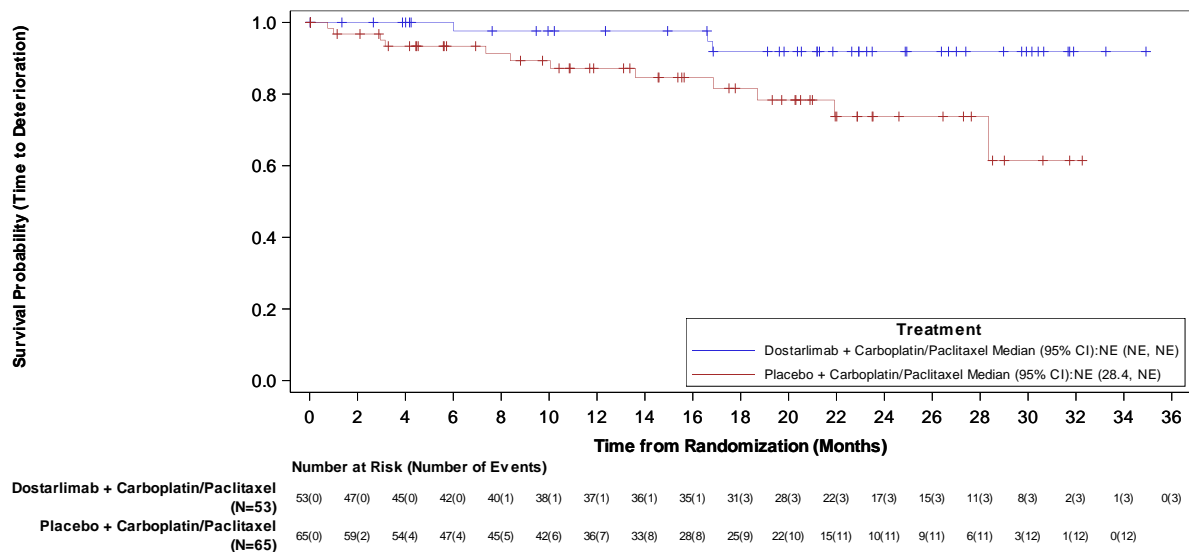


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

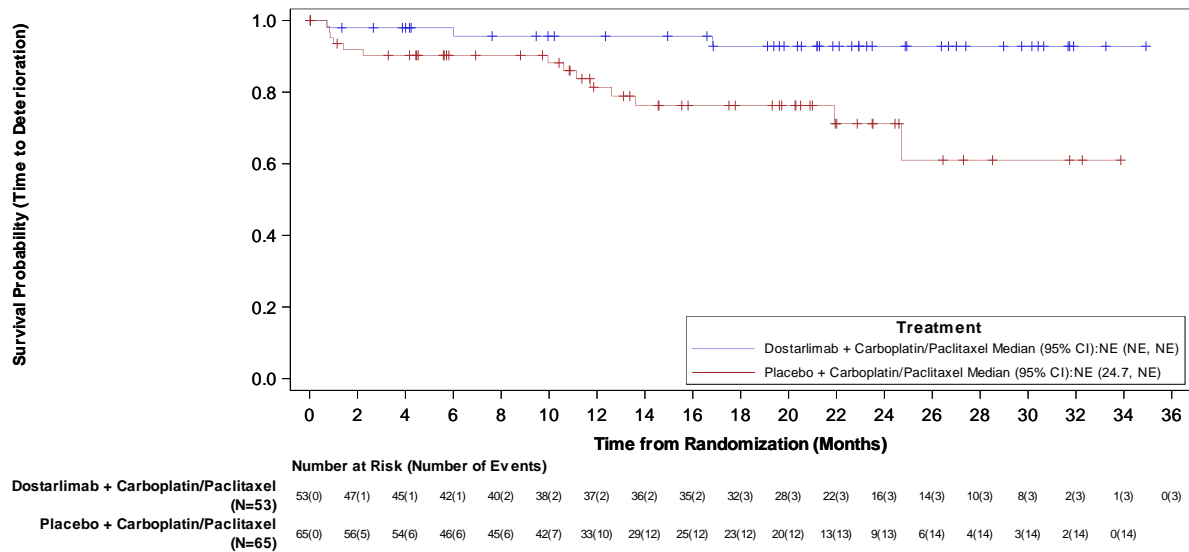


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

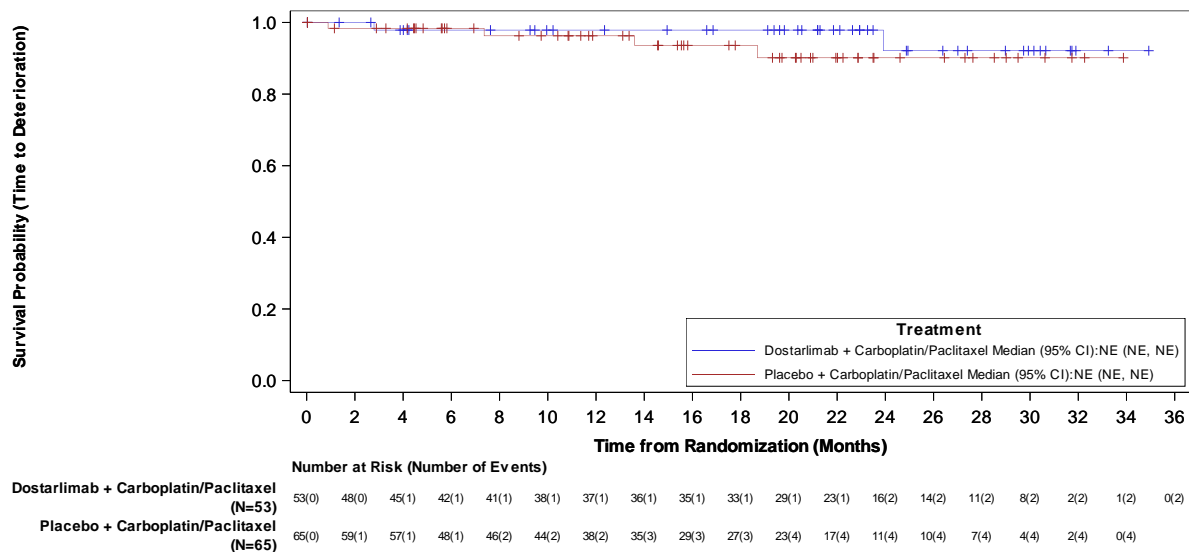


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

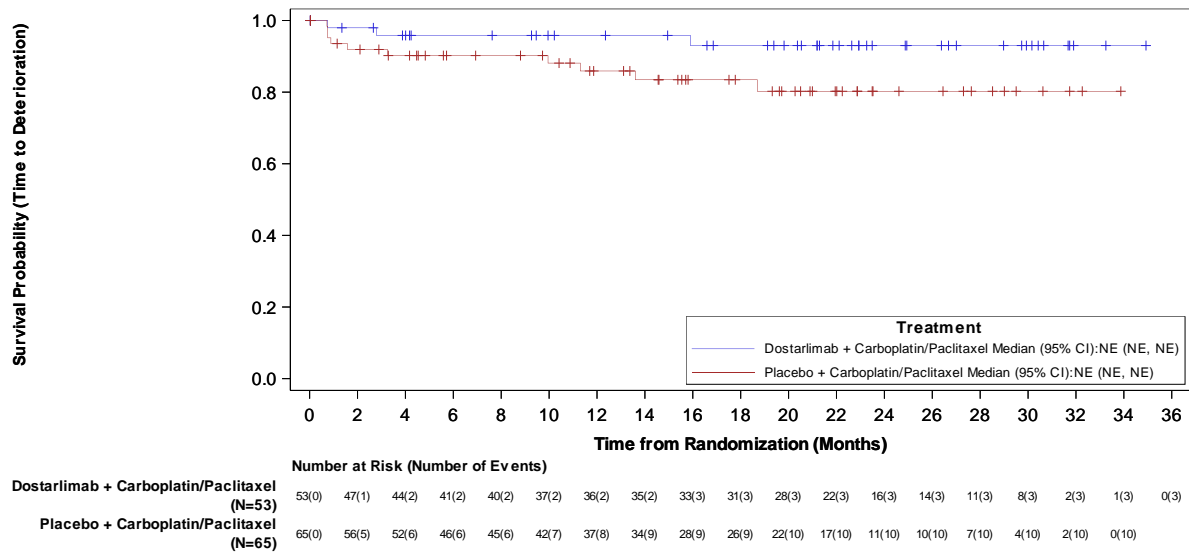


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

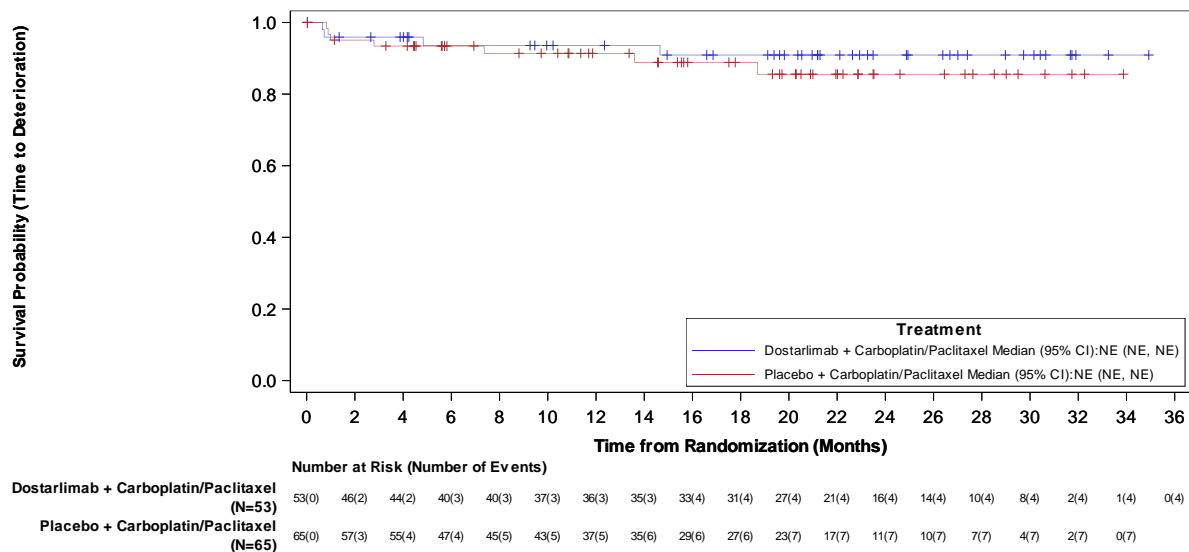


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

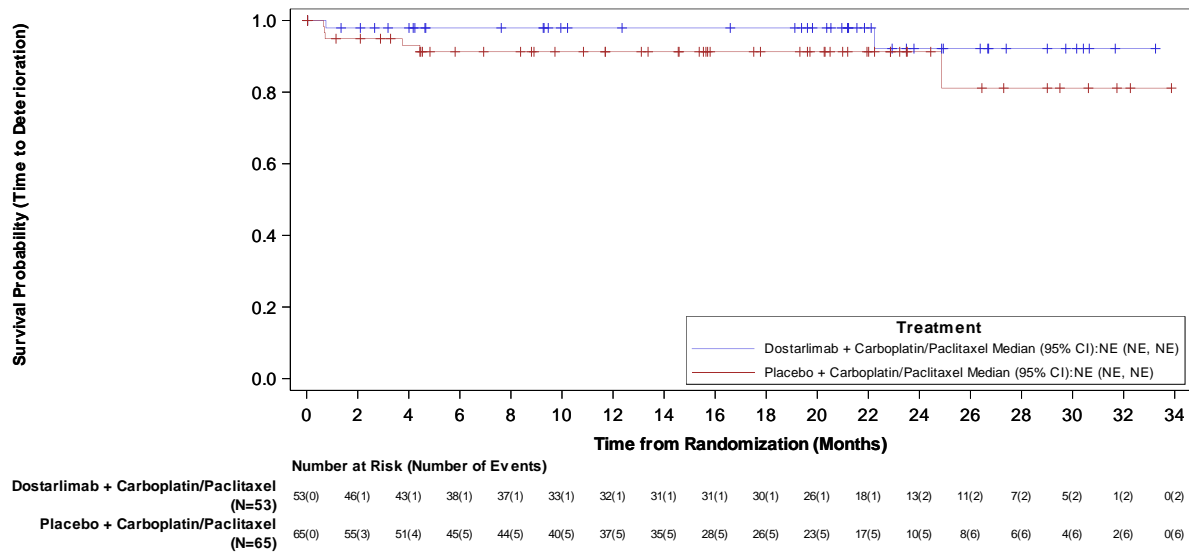


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

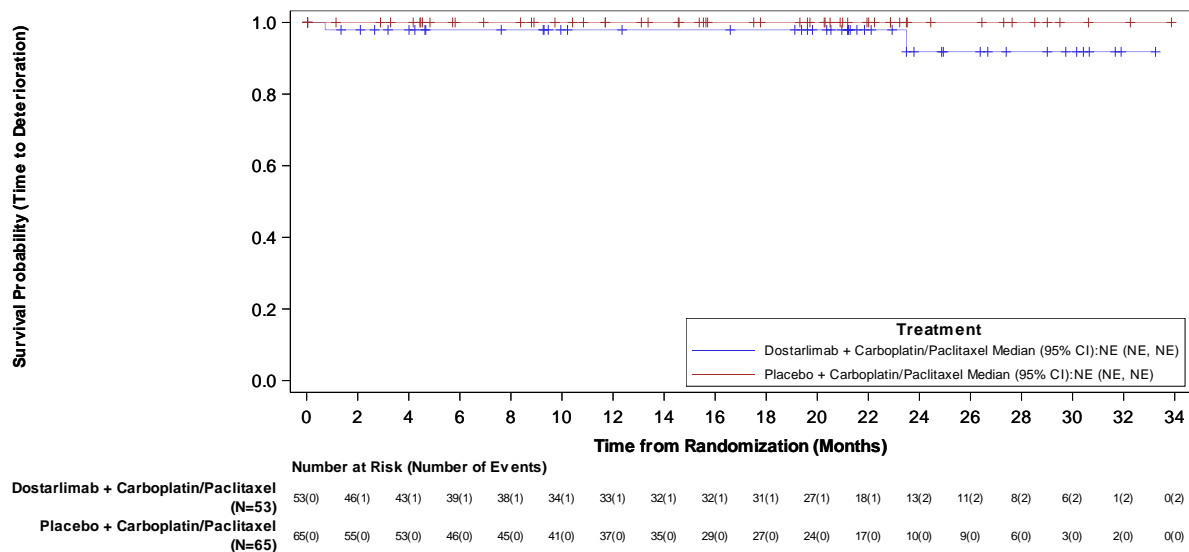


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

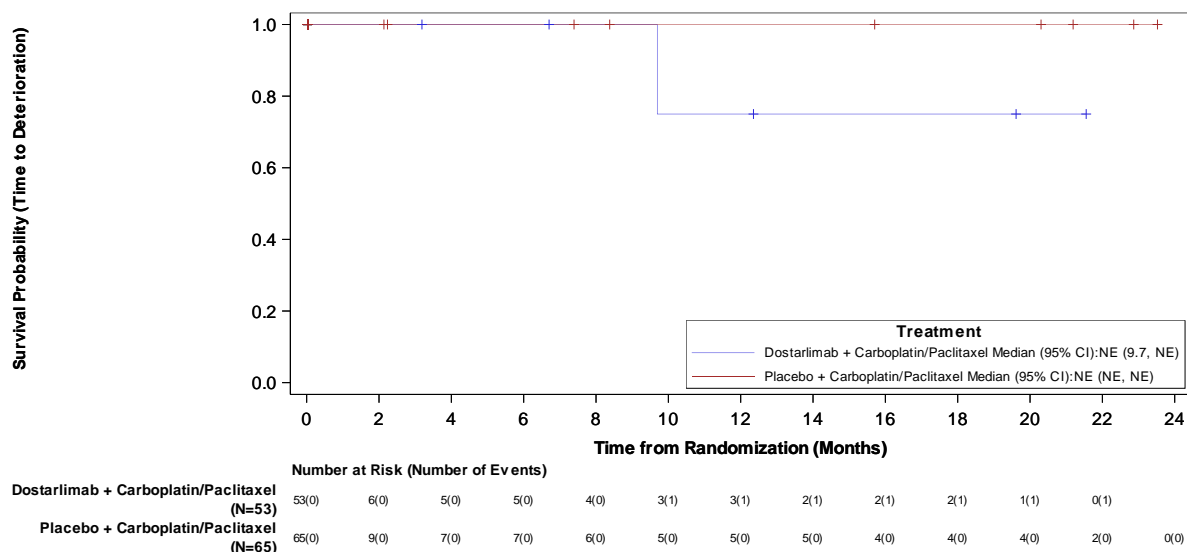


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup>	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	53	10 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,54 [0,192; 1,497]	0,2268
Körperliche Funktion	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,421; 3,603]	0,7029
Rollenfunktion	53	17 (32,1)	NBB [17,1; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	<b>0,39</b> [0,168; 0,921]	<b>0,0254</b>
Emotionale Funktion	53	6 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [28,4; NBB]	1,10 [0,378; 3,216]	0,8579
Kognitive Funktion	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,01 [0,271; 3,799]	0,9827
Soziale Funktion	53	11 (20,8)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,45 [0,166; 1,230]	0,1109

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>								
Sexuelles Interesse	53	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Sexuelle Aktivität	53	4 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [28,1; NBB]	0,27 [0,029; 2,527]	0,2224
Sexueller Genuss	53	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit dauerhaft verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4902 und Tabelle 2.6002 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### ***Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung (ergänzend dargestellt)***

#### EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelten Patientinnen (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,168; 0,921]; p = 0,0254) für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung beobachtet werden. Für den globalen Gesundheitsstatus und alle weiteren Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden.

#### EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung.

In Abbildung 4-135 bis Abbildung 4-143 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus und die



Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

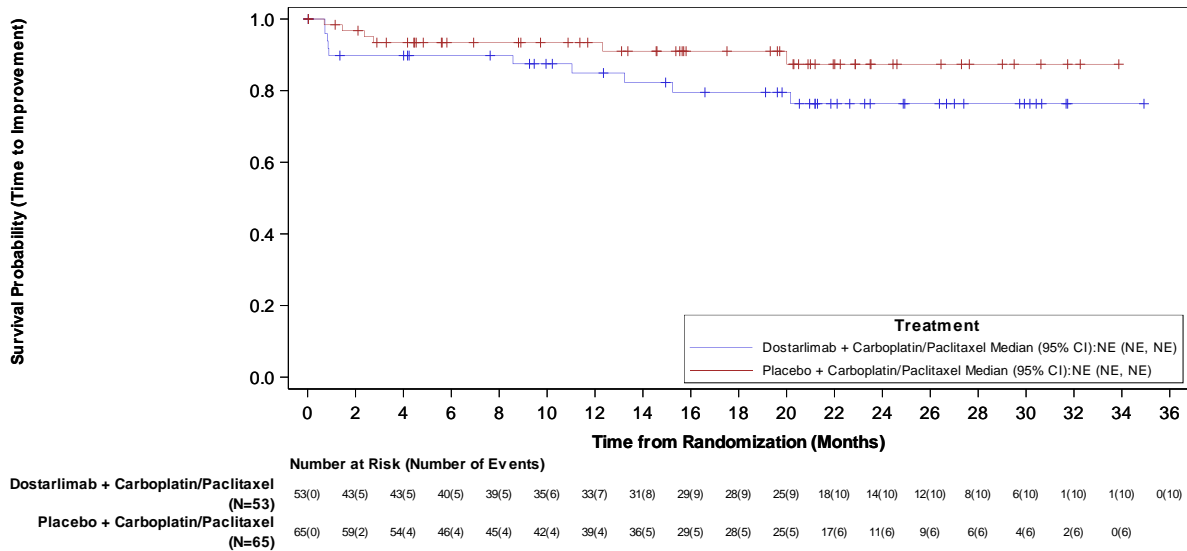


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

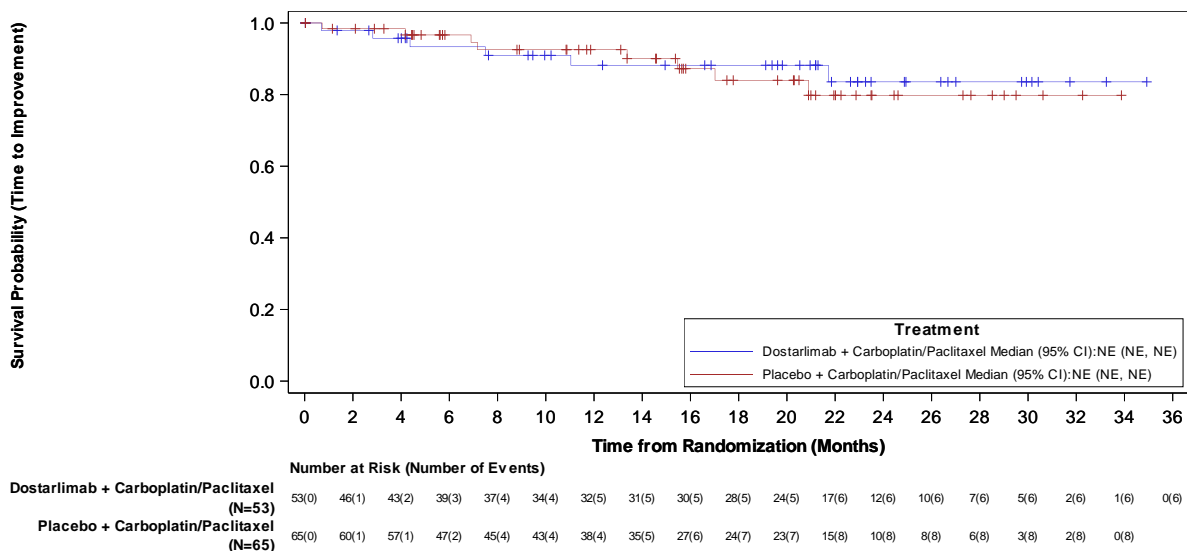


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

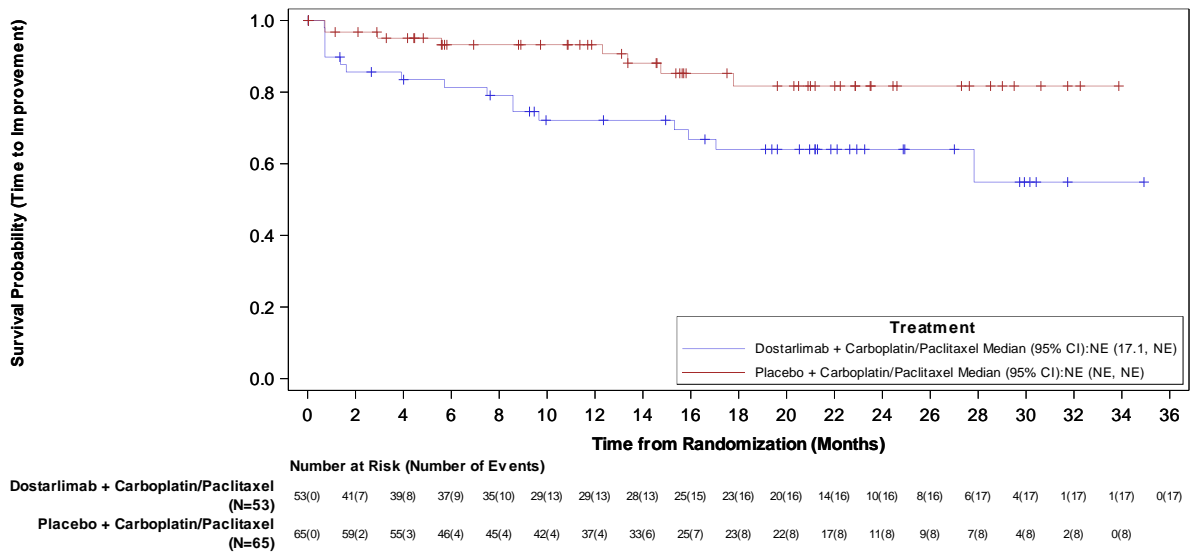


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

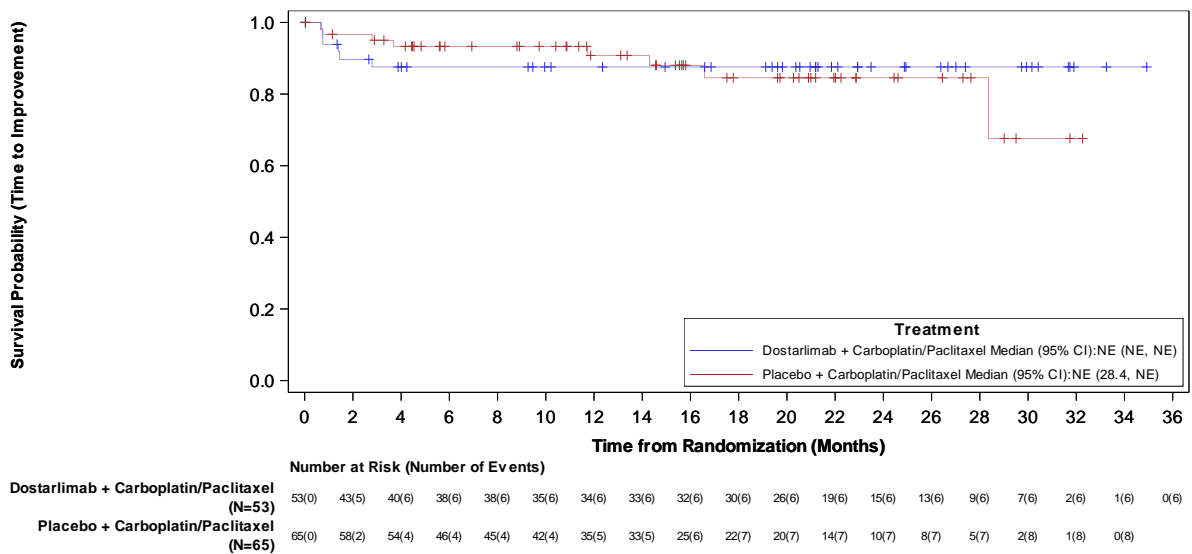


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

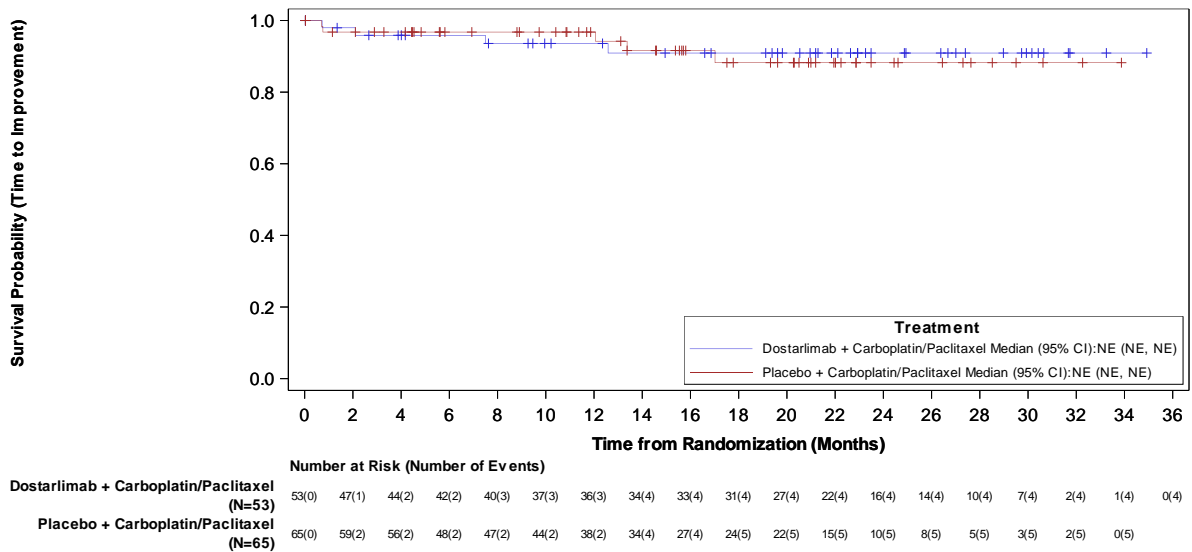


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

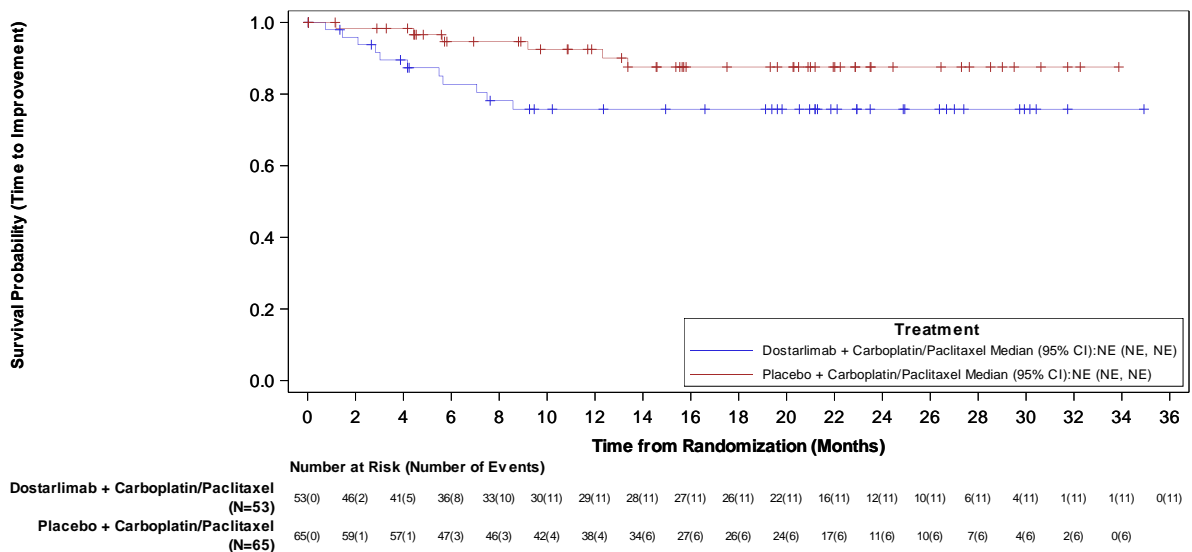


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

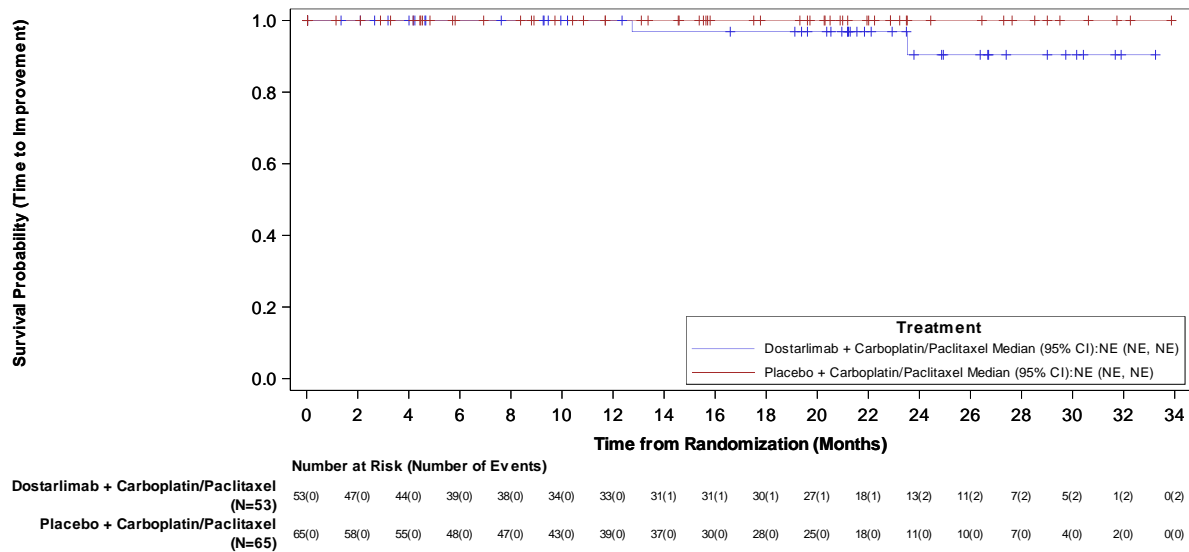


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

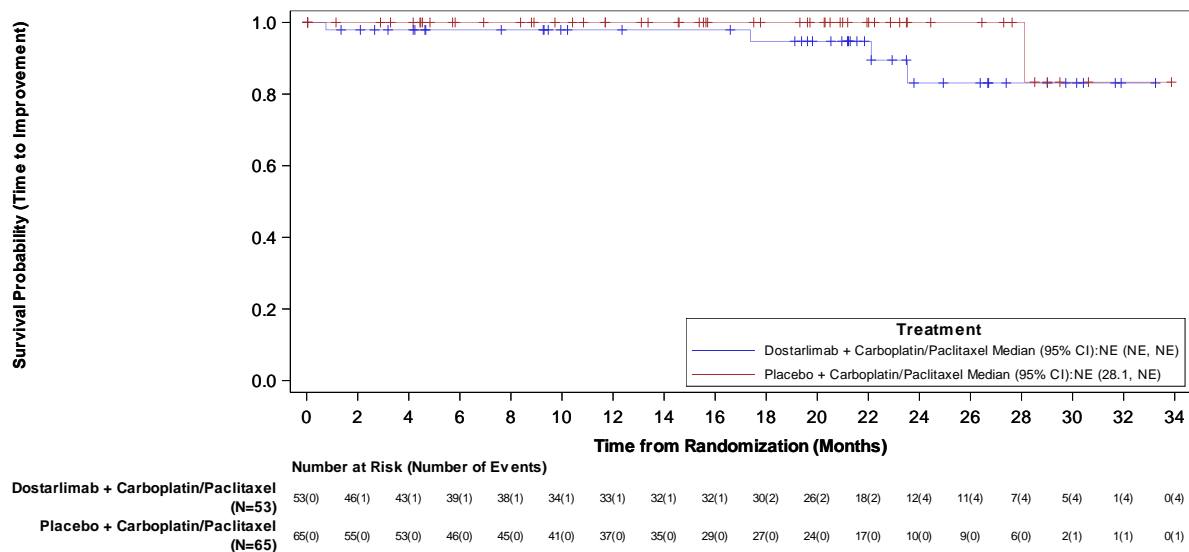


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

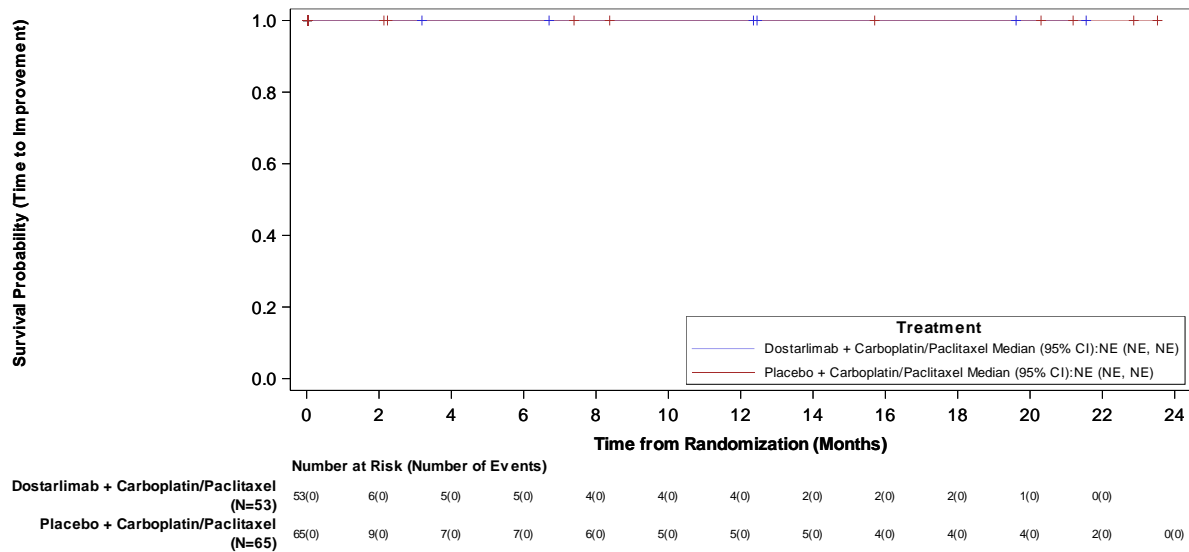


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**MMRM (Mixed Model for Repeated Measurements) (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	LS Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	53	49 (92,5)	2,7 [-1,4; 6,8]	65	62 (95,4)	-6,1 [-10,0; -2,2]	<b>8,7</b> <b>[3,1; 14,4]</b> <b>0,0026</b>	0,57 [0,19; 0,96]
Körperliche Funktion	53	48 (90,6)	0,8 [-3,3; 5,0]	65	62 (95,4)	-4,8 [-8,8; -0,8]	5,6 [-0,1; 11,4] 0,0548	0,36 [-0,02; 0,74]
Rollenfunktion	53	49 (92,5)	5,0 [-0,9; 11,0]	65	62 (95,4)	-5,7 [-11,3; -0,1]	<b>10,7</b> <b>[2,5; 18,9]</b> <b>0,0107</b>	0,49 [0,11; 0,87]
Emotionale Funktion	53	49 (92,5)	5,1 [0,5; 9,7]	65	61 (93,8)	0,9 [-3,4; 5,2]	4,2 [-2,1; 10,5] 0,1888	0,25 [-0,13; 0,63]

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	LS Mean <sup>d</sup> [95 %-KI]	LS Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>f</sup> [95 %-KI]
Kognitive Funktion	53	49 (92,5)	-3,2 [-7,7; 1,4]	65	62 (95,4)	-7,9 [-12,2; -3,7]	4,8 [-1,4; 11,0] 0,1292	0,29 [-0,09; 0,66]
Soziale Funktion	53	49 (92,5)	2,7 [-2,9; 8,2]	65	61 (93,8)	-6,7 [-11,9; -1,5]	<b>9,4</b> <b>[1,8; 17,0]</b> <b>0,0158</b>	0,46 [0,08; 0,85]
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen</b>								
Sexuelles Interesse	53	48 (90,6)	1,7 [-1,8; 5,3]	65	59 (90,8)	0,0 [-3,3; 3,3]	1,7 [-3,2; 6,6] 0,4883	0,13 [-0,25; 0,52]
Sexuelle Aktivität	53	48 (90,6)	3,1 [0,3; 5,8]	65	56 (86,2)	1,8 [-0,8; 4,5]	1,2 [-2,6; 5,0] 0,5274	0,12 [-0,26; 0,51]
Sexueller Genuss	53	6 (11,3)	-10,8 [-28,9; 7,3]	65	9 (13,8)	-2,4 [-17,4; 12,6]	-8,4 [-32,3; 15,4] 0,4613	-0,38 [-1,42; 0,66]
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Anzahl der Patientinnen, die in die Analyse gingen								
d: Mittlere Änderung in Studienverlauf berechnet mittels MMRM								
e: Berechnet mittels MMRM. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen dar								
f: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4302 und Tabelle 2.5402 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

### EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Funktionsskalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“ und „Soziale Funktion“. Da das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen.

### EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

**Auswertung über den Studienverlauf****EORTC QLQ-C30***Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	66,7 (25,91)	67,3 (23,93)
Median (Q1; Q3)	67,0 (50,0; 83,0)	75,0 (50,0; 83,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	60
Mittelwert (SD)	4,3 (20,17)	-1,5 (18,17)
Median (Q1; Q3)	0 (-4,0; 16,0)	0 (-12,5; 8,5)
Min, Max	-42; 50	-34; 50
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	4,1 (22,99)	-4,1 (17,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-50; 50	-50; 42
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	59
Mittelwert (SD)	5,3 (22,05)	-4,2 (19,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-50; 50	-50; 34
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	1,7 (26,56)	-6,5 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0 (-12,5; 17,0)	-8,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-83; 42
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	1,9 (23,25)	-6,3 (23,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 17,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-67; 50	-50; 50

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	1,3 (21,64)	-8,6 (24,25)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 17,0)	-8,5 (-25,0; 8,0)
Min, Max	-67; 50	-58; 50
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	4,1 (20,28)	-0,6 (22,50)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	0 (-17,0; 6,0)
Min, Max	-50; 50	-42; 59
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	4,4 (23,20)	-2,2 (19,65)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 25,0)	-8,0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-75; 50	-50; 50
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	4,2 (20,97)	-6,5 (25,88)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	-8,5 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	4,5 (20,53)	-1,6 (22,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	-8,0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-67; 34	-33; 75
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	9,1 (16,68)	-7,3 (23,13)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	-8,5 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-17; 50	-75; 34
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	8,0 (16,57)	-6,6 (15,58)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	-8,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-17; 50	-34; 33



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	9,3 (14,23)	-14,3 (26,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	-9,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-25; 33	-66; 42
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	6,8 (15,94)	-6,7 (19,21)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	-8,0 (-21,0; 8,0)
Min, Max	-34; 33	-50; 34
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	7,1 (19,03)	-10,8 (18,80)
Median (Q1; Q3)	4,0 (-4,0; 17,0)	-9,0 (-25,0; 0)
Min, Max	-34; 50	-41; 17
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	5,5 (16,21)	-8,5 (26,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	-4,5 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-34; 33	-92; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	5,8 (16,45)	-4,5 (16,70)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	-8,0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-34; 33	-33; 34
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	6,1 (20,11)	-9,5 (16,62)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 25,0)	-9,0 (-16,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-50; 16
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	6,9 (15,68)	-8,5 (19,18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	-9,0 (17,0; 8,0)
Min, Max	-17; 33	-50; 17

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	9,3 (16,58)	-9,7 (13,22)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	-9,0 (-16,0; 0)
Min, Max	-17; 41	-33; 9
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	5,6 (16,62)	-7,6 (20,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-4,0; 16,5)	-9,0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-17; 33	-50; 17
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	5,6 (16,80)	-8,3 (13,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	-9,0 (-16,0; 0)
Min, Max	-17; 33	-33; 17
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	3,6 (18,55)	-10,0 (23,19)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 16,0)	-9,0 (-17,0; 9,0)
Min, Max	-17; 33	-50; 16
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	8,4 (18,28)	-1,8 (12,68)
Median (Q1; Q3)	16,5 (-4,0; 17,0)	0 (-9,0; 0)
Min, Max	-25; 33	-17; 17
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	-0,9 (32,61)	0 (17,00)
Median (Q1; Q3)	4,5 (-16,5; 25,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-66; 33	-17; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	12,5 (19,60)	-3,0 (5,20)
Median (Q1; Q3)	12,5 (-4,0; 29,0)	0 (-9,0; 0)
Min, Max	-8; 33	-9; 0

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	-9,0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	-9,0 (-9,0; -9,0)
Min, Max	33; 33	-9; -9
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	8,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	8,0 (8,0; 8,0)	
Min, Max	8; 8	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-15,8 (25,70)	-26,2 (24,97)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	-25,0 (-42,0; -9,0)
Min, Max	-75; 50	-92; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	19,5 (19,53)	10,0 (18,30)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	8,0 (0; 17,0)
Min, Max	-17; 67	-17; 75
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

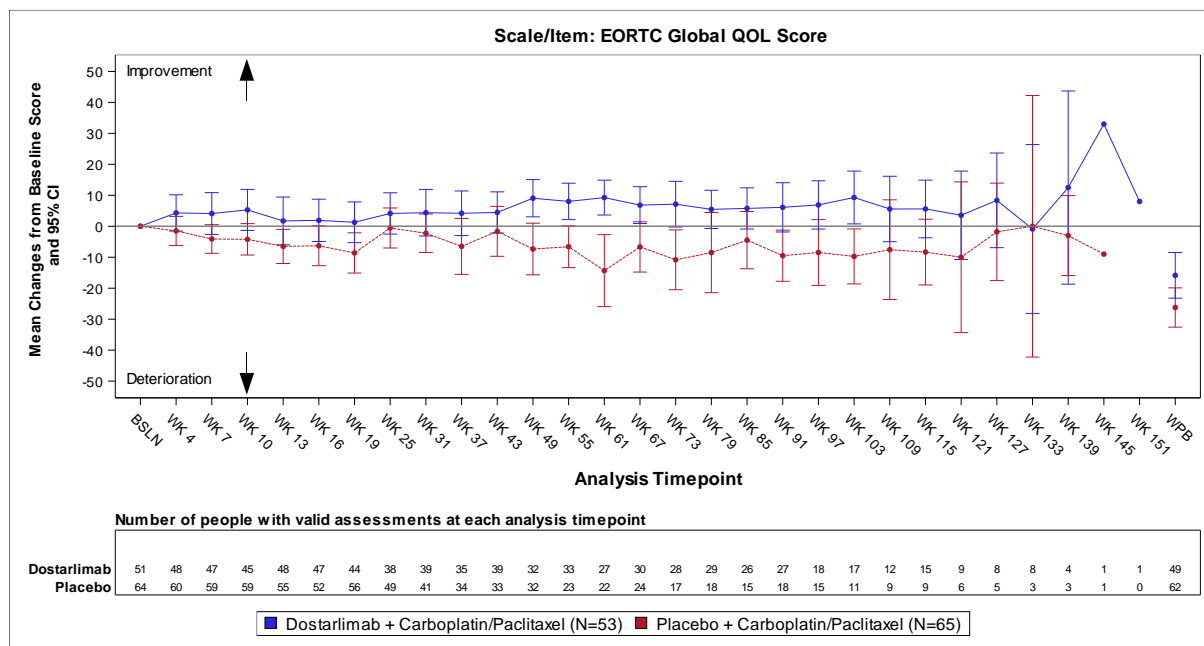


Abbildung 4-144: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67 und Abbildung 4-144 zeigen, dass die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine unmittelbare und konstante Verbesserung aufweisen, wohingegen bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, mit Studienbeginn eine über den Beobachtungszeitraum andauernde Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Funktionsskala: Körperliche Funktion*

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	50	64
Mittelwert (SD)	74,9 (21,77)	69,1 (23,29)
Median (Q1; Q3)	76,5 (60,0; 93,0)	73,0 (53,0; 87,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	20; 100	7; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	0,1 (15,99)	-0,7 (15,28)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-60; 26	-47; 27
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	46	59
Mittelwert (SD)	0,8 (16,28)	-1,8 (14,75)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 13,0)	0 (-13,0; 13,0)
Min, Max	-60; 33	-40; 27
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	44	59
Mittelwert (SD)	-1,0 (14,56)	-2,8 (17,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-34; 26	-60; 34
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	47	54
Mittelwert (SD)	-1,2 (18,70)	-4,6 (23,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 13,0)	0 (-10,0; 7,0)
Min, Max	-47; 47	-93; 34
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	46	52
Mittelwert (SD)	-0,6 (17,75)	-6,0 (22,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 13,0)	0 (-13,0; 6,5)
Min, Max	-46; 40	-80; 40
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	43	56
Mittelwert (SD)	-1,4 (15,49)	-7,8 (21,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 6,0)	-6,0 (-20,0; 7,0)
Min, Max	-40; 40	-60; 26
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	37	49
Mittelwert (SD)	1,2 (15,37)	0,9 (16,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-7,0; 7,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-37; 33	-40; 40
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	38	41
Mittelwert (SD)	0 (17,82)	1,4 (15,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 13,0)	3,5 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-54; 33	-47; 33
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	33	33
Mittelwert (SD)	2,5 (16,76)	-5,3 (21,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 13,0)	0 (-14,0; 6,0)
Min, Max	-40; 40	-67; 34
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	38	33
Mittelwert (SD)	2,8 (15,35)	0,7 (17,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 7,0)	0 (-7,0; 13,0)
Min, Max	-40; 40	-56; 27
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	31	32
Mittelwert (SD)	6,6 (13,58)	-3,8 (18,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 14,0)	-6,5 (-13,0; 6,5)
Min, Max	-20; 40	-66; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	32	23
Mittelwert (SD)	4,3 (17,81)	-8,2 (13,59)
Median (Q1; Q3)	6,5 (-3,3; 13,0)	-6,0 (-14,0; 0)
Min, Max	-53; 46	-40; 14
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	9,1 (12,11)	-6,8 (19,55)
Median (Q1; Q3)	7,0 (0; 14,0)	-6,5 (-13,0; 0)
Min, Max	-7; 40	-73; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	29	25
Mittelwert (SD)	6,2 (13,69)	-10,8 (14,80)
Median (Q1; Q3)	7,0 (-6,0; 13,0)	-7,0 (-20,0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-20; 40	-56; 13
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	27	17
Mittelwert (SD)	5,0 (15,07)	-4,2 (22,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 20,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-20; 33	-67; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	28	18
Mittelwert (SD)	4,9 (13,85)	-7,4 (22,96)
Median (Q1; Q3)	2,0 (-3,0; 13,0)	0 (-13,0; 0)
Min, Max	-20; 33	-86; 27
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	25	15
Mittelwert (SD)	0,3 (21,80)	-0,1 (16,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 13,0)	0 (-13,0; 13,0)
Min, Max	-73; 33	-33; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	-1,3 (22,29)	-5,6 (26,59)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 13,0)	-3,0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-60; 33	-93; 34
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	17	15
Mittelwert (SD)	4,3 (22,66)	-3,6 (12,99)
Median (Q1; Q3)	7,0 (-7,0; 20,0)	-6,0 (-13,0; 6,0)
Min, Max	-47; 40	-27; 20
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	6,7 (13,87)	-1,3 (18,19)
Median (Q1; Q3)	7,0 (-6,0; 20,0)	0 (-7,0; 13,0)
Min, Max	-13; 33	-34; 27
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	4,9 (23,48)	-2,2 (14,40)
Median (Q1; Q3)	10,0 (-7,0; 23,0)	0 (-7,0; 7,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-53; 33	-34; 14
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	7,0 (13,62)	0 (15,68)
Median (Q1; Q3)	0 (-6,0; 20,0)	0 (-7,0; 14,0)
Min, Max	-7; 33	-26; 20
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	11,0 (14,20)	-1,2 (7,68)
Median (Q1; Q3)	13,0 (0; 20,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-7; 33	-13; 7
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	13,1 (14,24)	-1,2 (13,52)
Median (Q1; Q3)	10,0 (3,0; 26,5)	0 (-13,0; 0)
Min, Max	-7; 33	-13; 20
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	9,0 (14,75)	-4,3 (9,61)
Median (Q1; Q3)	6,5 (-3,5; 20,0)	-6,0 (-13,0; 6,0)
Min, Max	-7; 33	-13; 6
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	15,0 (14,58)	2,3 (16,62)
Median (Q1; Q3)	13,5 (3,5; 26,5)	0 (-13,0; 20,0)
Min, Max	0; 33	-13; 20
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	-13,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-13,0 (-13,0; -13,0)
Min, Max	0; 0	-13; -13
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-6,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-6,0; -6,0)	



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-6; -6	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	62
Mittelwert (SD)	-18,5 (20,09)	-22,9 (24,65)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; -3,0)	-20,0 (-40,0; -7,0)
Min, Max	-73; 20	-93; 20
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	62
Mittelwert (SD)	12,7 (13,33)	11,1 (14,07)
Median (Q1; Q3)	10,0 (0; 23,0)	13,0 (0; 20,0)
Min, Max	-6; 47	-27; 40
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

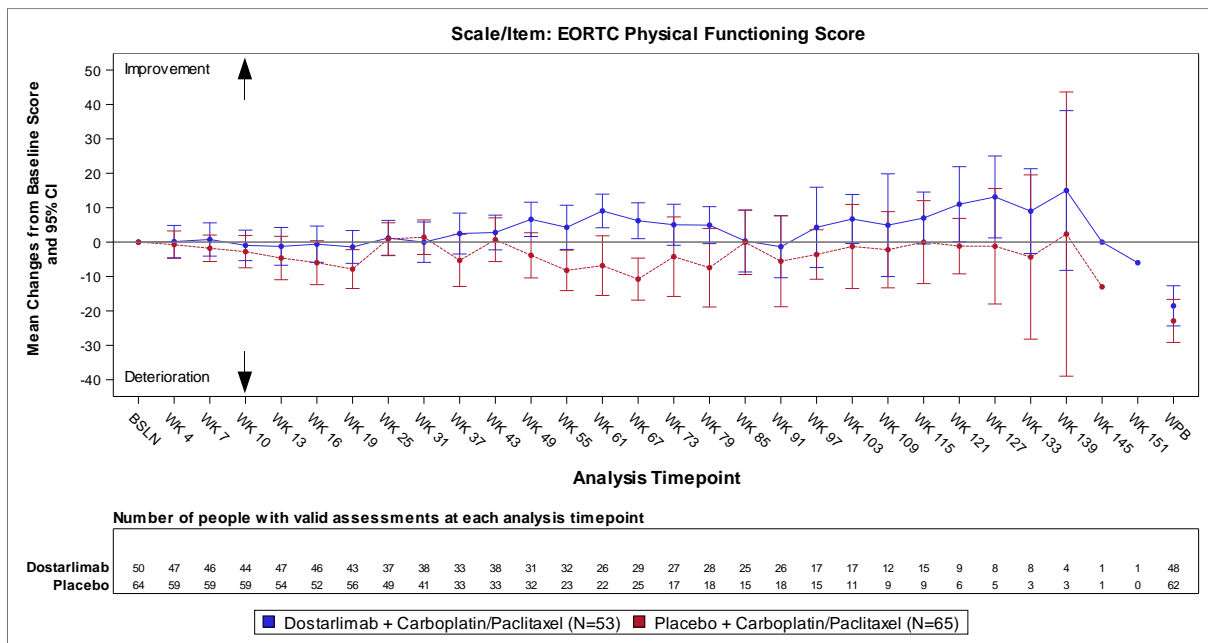


Abbildung 4-145: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-68 und Abbildung 4-145 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, initial keine Veränderung zum Ausgangsniveau bis Woche 31 aufwiesen, woraufhin im weiteren Studienverlauf aber tendenziell eine Verbesserung auftrat. Hingegen war bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, mit Studienbeginn tendenziell eine geringfügige Verschlechterung zu beobachten, wobei die Werte sowohl mehrmals über den Studienverlauf als auch zum Studienende auf das Ausgangsniveau zurückkehrten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

#### *Funktionsskala: Rollenfunktion*

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	66,6 (32,15)	72,9 (32,16)
Median (Q1; Q3)	67,0 (33,0; 100,0)	83,0 (50,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	60
Mittelwert (SD)	3,9 (28,30)	-2,9 (23,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-67; 66
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	59
Mittelwert (SD)	7,5 (28,28)	-3,1 (27,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-67; 67
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	59
Mittelwert (SD)	5,6 (27,79)	-3,5 (29,36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 83	-67; 83
<b>Woche 13</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	6,7 (31,39)	-6,7 (30,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-4,3; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 83	-100; 66
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	7,1 (31,78)	-6,0 (30,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 33,0)	0 (-25,0; 8,5)
Min, Max	-83; 67	-100; 50
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	5,4 (32,34)	-11,9 (29,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-67; 50
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	8,3 (32,18)	-3,4 (28,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 83	-83; 66
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	10,3 (24,67)	-3,4 (29,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	10,0 (28,56)	-9,1 (29,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 83	-83; 50
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	9,4 (27,53)	1,0 (24,88)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-67; 67	-50; 50
<b>Woche 49</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	14,1 (24,33)	-10,4 (26,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-83; 50
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	6,2 (33,90)	-8,0 (25,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-50; 50
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	14,9 (27,04)	-11,4 (30,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	8,3 (28,27)	-7,7 (26,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	-8,5 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 50
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	10,8 (26,84)	-17,6 (36,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	8,4 (25,32)	-3,7 (40,97)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 17,0)
Min, Max	-33; 67	-100; 83
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	4,5 (35,10)	-3,5 (23,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 33,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-100; 67	-50; 33
<b>Woche 91</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	7,5 (35,26)	-14,8 (32,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	-16,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 50
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	8,4 (36,65)	-4,5 (21,22)
Median (Q1; Q3)	8,5 (0; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-33; 50
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	14,8 (24,20)	-4,5 (26,85)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-50; 50
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	11,2 (39,68)	-9,4 (14,57)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	-17,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-33; 16
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	19,0 (25,86)	-16,7 (23,60)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 34,0)	-17,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-50; 17
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	20,4 (29,73)	-8,3 (13,87)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 0
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	18,8 (31,39)	-10,0 (14,82)
Median (Q1; Q3)	16,5 (0; 41,5)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 0
<b>Woche 133</b>		

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	20,9 (31,76)	-5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0; 41,5)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-17; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	29,3 (28,55)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,5; 50,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	0; 0
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	17,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	17,0 (17,0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	17; 17	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-16,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-16,0; -16,0)	
Min, Max	-16; -16	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-19,6 (28,55)	-35,8 (32,19)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	-33,0 (-50,0; -16,0)
Min, Max	-100; 33	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	22,9 (26,47)	12,1 (26,14)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 34,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 83	-33; 83
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

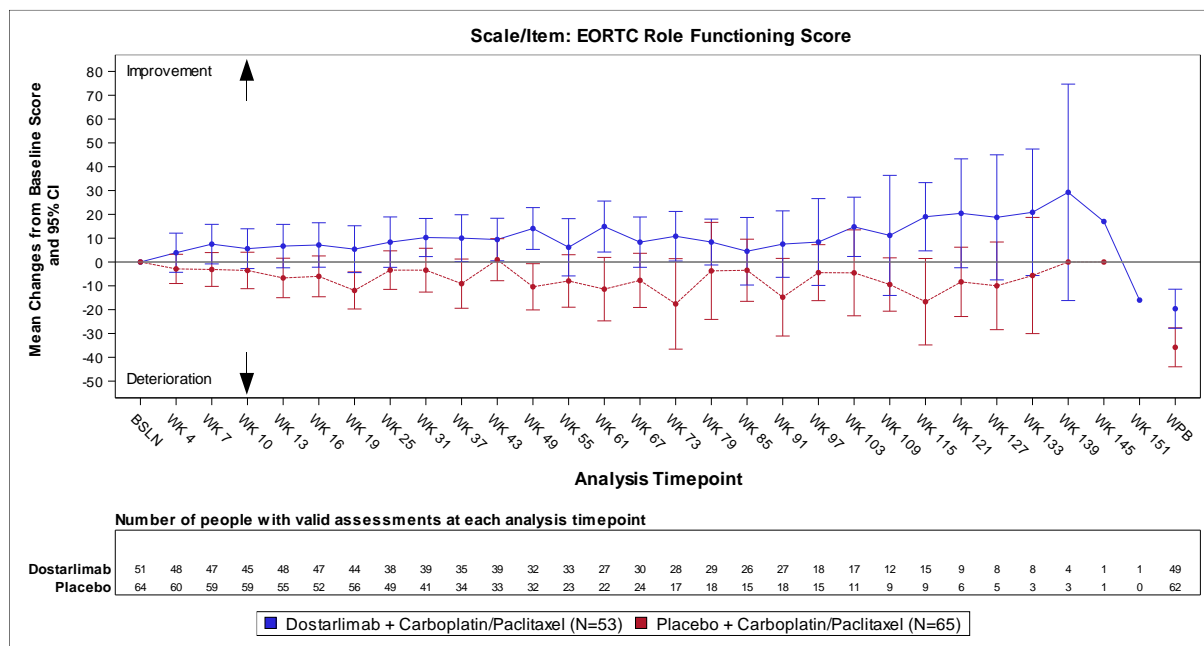


Abbildung 4-146: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionskala „Rollenfunktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-69 und Abbildung 4-146 zeigen, dass die Werte der Funktionskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf eine Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Funktionsskala: Emotionale Funktion*

Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	75,9 (18,05)	75,9 (20,13)
Median (Q1; Q3)	75,0 (67,0; 92,0)	83,0 (67,0; 92,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	33; 100	17; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	57
Mittelwert (SD)	2,3 (19,44)	3,7 (19,19)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 16,5)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-58; 48	-59; 50
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	57
Mittelwert (SD)	3,9 (18,27)	5,1 (19,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	0 (-9,0; 17,0)
Min, Max	-34; 48	-33; 50
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	5,6 (14,25)	1,6 (24,02)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 16,0)	4,0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-25; 50	-67; 58
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	6,8 (18,71)	1,4 (25,45)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-4,0; 17,0)	0 (-8,0; 16,0)
Min, Max	-33; 59	-92; 58
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	4,4 (17,43)	1,7 (25,65)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 17,0)	0 (-8,5; 17,0)
Min, Max	-33; 48	-67; 58
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	6,0 (16,76)	0,9 (27,73)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 16,0)	0 (-8,0; 16,5)
Min, Max	-25; 59	-100; 75
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	5,0 (15,00)	7,1 (21,66)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	8,0 (0; 17,0)



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-33; 33	-50; 50
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	6,9 (20,91)	0,8 (22,05)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (0; 9,0)
Min, Max	-75; 42	-75; 33
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	6,7 (19,25)	0,6 (27,61)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	8,0 (0; 9,0)
Min, Max	-50; 50	-100; 50
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	3,6 (19,33)	2,8 (19,39)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-67; 39	-50; 50
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	7,3 (16,88)	-3,5 (27,80)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-42; 39	-83; 50
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	8,1 (14,78)	1,2 (21,81)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-9,0; 17,0)
Min, Max	-25; 42	-50; 42
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	8,2 (15,80)	-2,3 (31,07)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	8,0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-25; 48	-100; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	8,2 (17,39)	2,4 (27,03)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-16,0; 13,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-42; 42	-50; 75
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	5,9 (17,46)	4,3 (29,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	8,0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 48	-100; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	6,1 (16,54)	10,1 (20,35)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	8,5 (0; 25,0)
Min, Max	-33; 33	-33; 50
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	4,1 (13,60)	9,9 (9,62)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 17,0)
Min, Max	-17; 34	-17; 25
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	5,4 (15,54)	6,0 (30,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 9,0)	8,0 (0; 17,0)
Min, Max	-42; 34	-100; 50
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	5,0 (14,33)	3,3 (20,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	8,0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-16; 39	-50; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	2,8 (20,66)	9,8 (25,44)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-9,0; 17,0)	16,0 (8,0; 17,0)
Min, Max	-50; 33	-58; 42
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	4,3 (15,62)	8,3 (31,84)
Median (Q1; Q3)	4,0 (-8,0; 17,0)	9,0 (8,0; 25,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-25; 25	-67; 50
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	6,9 (17,33)	2,7 (28,94)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-5,0; 17,0)	8,0 (0; 9,0)
Min, Max	-33; 34	-59; 50
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	5,6 (14,48)	12,5 (10,21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	8,5 (8,0; 25,0)
Min, Max	-17; 25	0; 25
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	9,4 (16,38)	15,0 (10,93)
Median (Q1; Q3)	4,0 (0; 16,5)	17,0 (8,0; 25,0)
Min, Max	-8; 42	0; 25
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	11,5 (11,63)	22,0 (25,53)
Median (Q1; Q3)	8,5 (8,0; 17,0)	16,0 (0; 50,0)
Min, Max	-8; 33	0; 50
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	10,3 (16,94)	8,3 (14,43)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 20,5)	0 (0; 25,0)
Min, Max	-8; 33	0; 25
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	-8,0 (-)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-8,0; -8,0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	-8; -8	33; 33
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-17,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-17,0; -17,0)	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-17; -17	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-13,7 (19,12)	-21,1 (28,62)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-17,0; 0)	-16,0 (-34,0; 0)
Min, Max	-75; 34	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	18,6 (15,77)	16,9 (19,83)
Median (Q1; Q3)	17,0 (8,0; 25,0)	17,0 (8,0; 25,0)
Min, Max	-8; 59	-25; 75
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

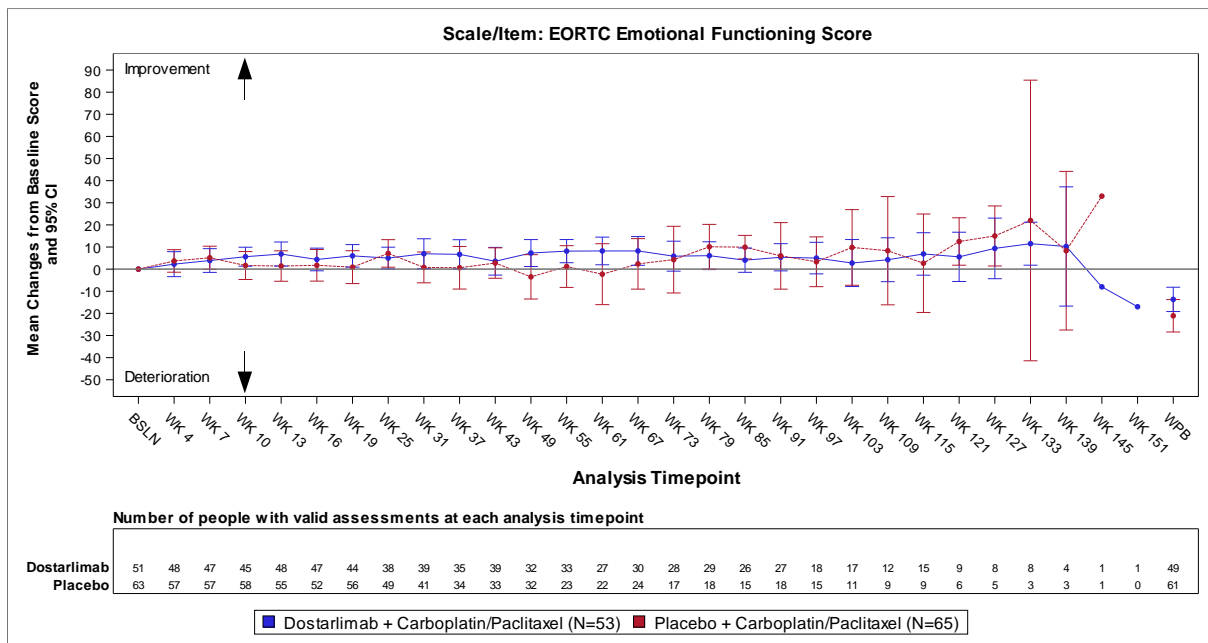


Abbildung 4-147: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-70 und Abbildung 4-147 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine konstante Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, die Werte bis Woche 61 um das Ausgangsniveau schwankten und im Anschluss eine anhaltende geringfügige Verbesserung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

#### *Funktionsskala: Kognitive Funktion*

Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	64
Mittelwert (SD)	86,3 (20,72)	88,0 (19,27)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,0; 100,0)	100,0 (83,0; 100,0)
Min, Max	17; 100	17; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	58
Mittelwert (SD)	-1,8 (15,83)	-2,0 (17,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-50; 66
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	58
Mittelwert (SD)	0,7 (20,25)	-5,2 (20,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-50; 83	-67; 66
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	59
Mittelwert (SD)	1,1 (17,07)	-7,8 (21,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,5)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 50	-67; 83
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-3,3 (18,41)	-6,7 (24,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 50	-83; 83
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	-2,5 (18,66)	-8,0 (23,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 50	-83; 83
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	-2,8 (16,34)	-8,2 (27,09)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-100; 83
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	-3,1 (18,42)	-2,8 (21,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 50	-67; 83
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	-1,8 (17,40)	-5,1 (23,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-83; 83
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	-0,5 (21,42)	-10,1 (34,13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-66; 83	-100; 83
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	0 (18,93)	-4,0 (19,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-66; 66	-83; 33
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-2,1 (20,53)	-12,1 (24,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 66	-67; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	-1,5 (16,15)	-5,9 (29,13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-67; 83
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	-1,3 (17,15)	-11,0 (25,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-100; 17
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	0 (18,98)	-8,3 (32,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 50	-83; 83
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	-1,2 (18,51)	-6,9 (29,45)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-100; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	-1,7 (19,46)	-8,3 (22,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-67; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	-1,2 (21,41)	-5,6 (29,23)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 33	-83; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-2,5 (23,25)	-1,9 (33,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 66	-100; 83
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-3,6 (13,28)	-10,1 (25,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	-17,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-67; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,22)	-7,5 (32,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-50; 17	-83; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	-6,9 (14,79)	-7,4 (31,16)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 16	-83; 33
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	-4,5 (13,25)	-5,6 (21,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 17	-33; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	0 (8,00)	-0,2 (18,26)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-16; 16	-17; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	2,0 (13,87)	6,6 (25,03)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-16,0; 33,0)
Min, Max	-17; 33	-17; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Mittelwert (SD)	-0,1 (8,82)	-5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-17; 16	-17; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	8,3 (16,50)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	-17,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-17,0 (-17,0; -17,0)
Min, Max	0; 0	-17; -17
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	-17,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-17,0; -17,0)	
Min, Max	-17; -17	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	-17,3 (18,25)	-29,1 (28,25)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	-17,0 (-50,0; -16,0)
Min, Max	-66; 17	-100; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	62
Mittelwert (SD)	10,2 (17,59)	4,8 (17,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-17; 83	-50; 83
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

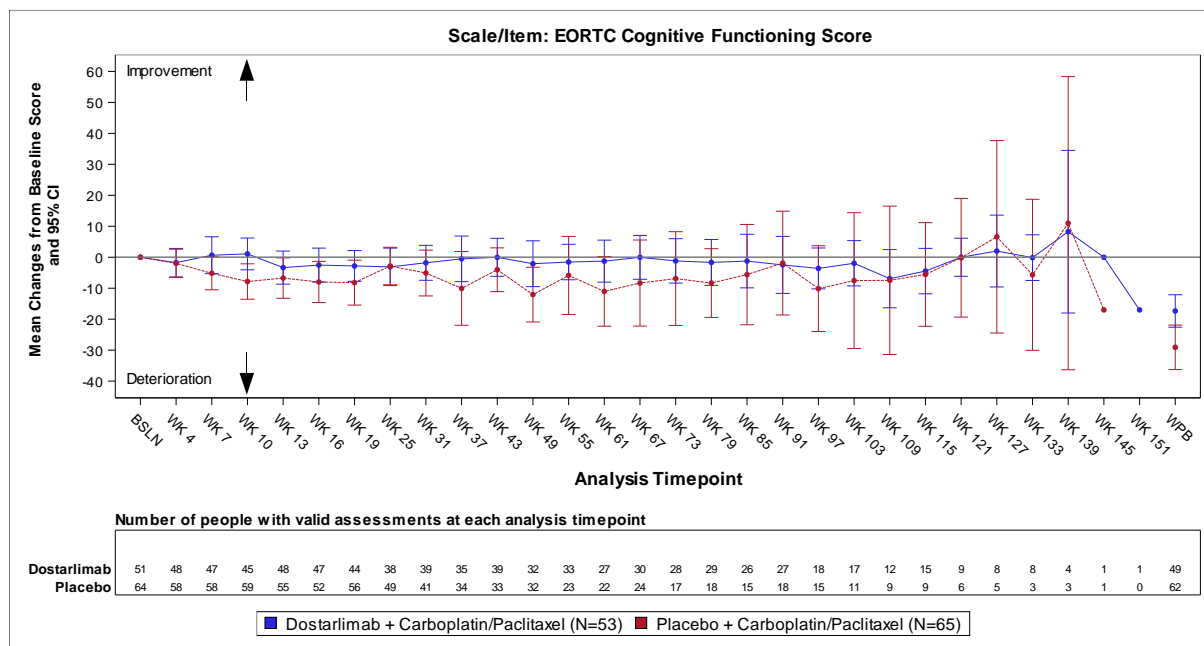


Abbildung 4-148: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionskala „Kognitive Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-71 und Abbildung 4-148 zeigen, dass die Werte der Funktionskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, keine Veränderung gegenüber dem Ausgangsniveau aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Funktionsskala: Soziale Funktion*

Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	63
Mittelwert (SD)	74,5 (30,26)	80,2 (27,22)
Median (Q1; Q3)	83,0 (67,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	48	57
Mittelwert (SD)	2,5 (26,81)	-5,0 (18,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-67; 34
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	47	57
Mittelwert (SD)	4,8 (21,30)	-2,9 (20,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 50
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	45	58
Mittelwert (SD)	3,7 (31,00)	-4,9 (22,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 83	-100; 50
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	48	55
Mittelwert (SD)	0,2 (28,40)	-7,5 (22,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 50
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	47	52
Mittelwert (SD)	0,1 (30,52)	-9,3 (22,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 34
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	44	56
Mittelwert (SD)	0 (29,83)	-11,5 (24,78)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 16,5)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-100; 33
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	38	49
Mittelwert (SD)	3,6 (28,76)	-3,4 (23,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-83; 67	-50; 67
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	39	41
Mittelwert (SD)	5,2 (26,95)	-3,3 (26,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-100; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	35	34
Mittelwert (SD)	6,7 (21,77)	-6,8 (29,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-34; 67	-83; 67
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	39	33
Mittelwert (SD)	4,4 (25,81)	2,0 (17,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 50
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	9,3 (21,03)	-14,1 (30,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25,0)	0 (-33,5; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	33	23
Mittelwert (SD)	4,5 (23,58)	-12,3 (27,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 50	-67; 50
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	27	22
Mittelwert (SD)	11,1 (23,43)	-5,3 (21,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-83; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	30	24
Mittelwert (SD)	6,1 (21,94)	-4,1 (23,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-16,5; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-50; 50	-50; 50
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	28	17
Mittelwert (SD)	6,6 (23,11)	-1,9 (22,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 25,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-83; 17
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	29	18
Mittelwert (SD)	5,5 (19,10)	-3,7 (32,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-42; 33	-67; 83
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	26	15
Mittelwert (SD)	2,0 (19,41)	2,2 (12,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-17; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	27	18
Mittelwert (SD)	8,1 (25,84)	-9,2 (24,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-83; 33
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	18	15
Mittelwert (SD)	-0,9 (22,42)	-8,9 (23,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-34; 33	-67; 17
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	17	11
Mittelwert (SD)	9,9 (24,19)	-9,1 (21,45)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-50; 17
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	12	9
Mittelwert (SD)	4,3 (23,48)	0 (22,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 25,0)	0 (0; 0)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	-33; 33	-50; 33
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	15	9
Mittelwert (SD)	8,9 (23,32)	-3,6 (17,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-33; 50	-33; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	9	6
Mittelwert (SD)	9,3 (23,47)	2,8 (6,94)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 17
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	8	5
Mittelwert (SD)	25,0 (21,82)	-3,2 (7,16)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,5; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	-16; 0
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	8	3
Mittelwert (SD)	8,4 (21,66)	5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	8,5 (0; 25,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 33	0; 17
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	4	3
Mittelwert (SD)	16,8 (13,48)	5,7 (9,81)
Median (Q1; Q3)	17,0 (8,5; 25,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	0; 33	0; 17
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	17,0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	17,0 (17,0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	17; 17	0; 0
<b>Woche 151</b>		
n <sup>b</sup>	1	0
Mittelwert (SD)	67,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	67,0 (67,0; 67,0)	

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Min, Max	67; 67	
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	-18,6 (26,24)	-32,5 (29,12)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; 0)	-33,0 (-50,0; -16,0)
Min, Max	-83; 34	-100; 17
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	49	61
Mittelwert (SD)	18,7 (25,82)	9,6 (19,80)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-17; 83	-17; 83
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.4102 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

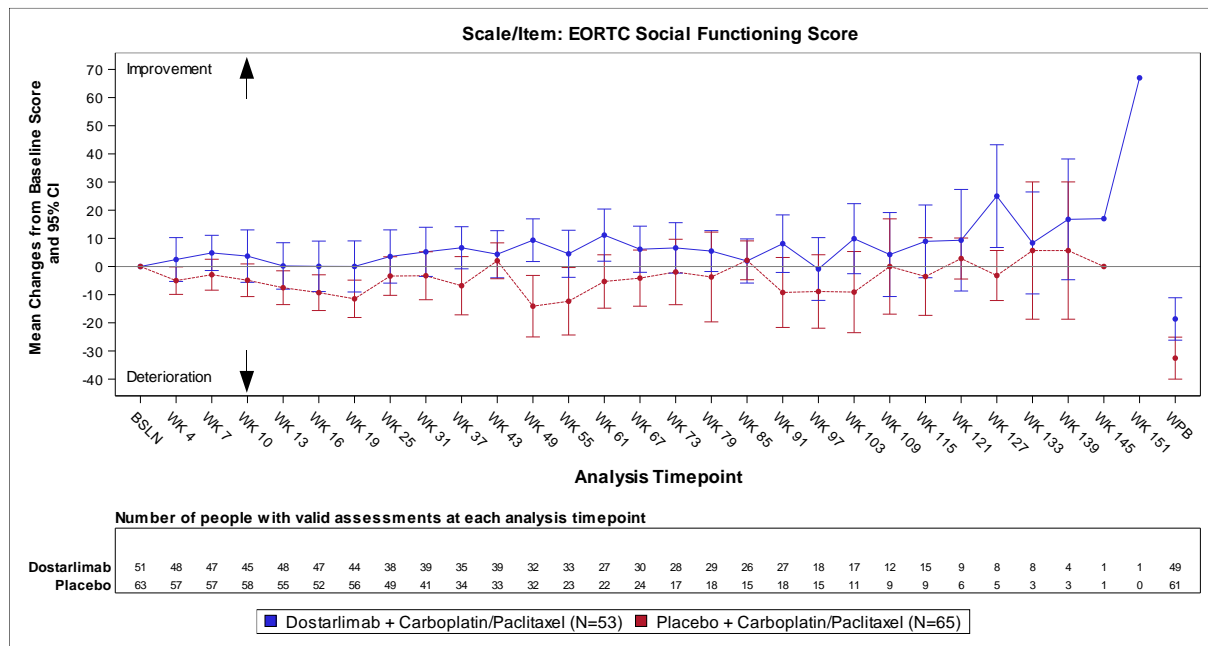


Abbildung 4-149: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionskala „Soziale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-72 und Abbildung 4-149 zeigen, dass die Werte der Funktionskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verbesserung aufwiesen, wobei zu mehreren Erhebungszeitpunkten die Werte auf das Ausgangsniveau zurückkehrten oder sich diesem annäherten. Hingegen war bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangsniveau zu beobachten, wobei die Werte ebenfalls mehrfach auf das Ausgangsniveau zurückkehrten oder eine geringfügige Verbesserung, teilweise mit erheblicher Streuung, aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.



EORTC QLQ-EN24*Funktionsskala: Sexuelles Interesse*

Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	61
Mittelwert (SD)	7,1 (15,29)	11,4 (18,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 67	0; 67
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	46	57
Mittelwert (SD)	0 (15,60)	2,1 (19,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 33	-33; 67
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	45	57
Mittelwert (SD)	5,9 (14,57)	1,2 (16,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 34
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	42	52
Mittelwert (SD)	4,7 (17,29)	1,0 (16,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 34
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	43	51
Mittelwert (SD)	0,5 (18,52)	2,0 (22,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 67
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	41	48
Mittelwert (SD)	3,2 (17,78)	-0,7 (18,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	40	52
Mittelwert (SD)	-0,8 (17,70)	-1,6 (18,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-33; 34
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	33	42
Mittelwert (SD)	3,0 (17,29)	-2,4 (18,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	33	38
Mittelwert (SD)	3,0 (15,13)	0 (15,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	32	32
Mittelwert (SD)	5,2 (22,48)	-2,1 (18,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	33	30
Mittelwert (SD)	5,1 (20,64)	-3,3 (15,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	27	28
Mittelwert (SD)	7,4 (25,01)	-6,0 (22,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	29	23
Mittelwert (SD)	4,6 (17,08)	-2,2 (14,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	21	21
Mittelwert (SD)	0,9 (22,56)	-4,7 (18,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	27	23
Mittelwert (SD)	7,4 (21,40)	-4,3 (18,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	24	16
Mittelwert (SD)	7,0 (21,89)	-2,1 (18,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	25	17
Mittelwert (SD)	8,0 (24,12)	-7,8 (18,56)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	23	14
Mittelwert (SD)	5,9 (23,94)	0 (18,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	25	17
Mittelwert (SD)	4,0 (17,46)	0,1 (26,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	14	15
Mittelwert (SD)	-2,4 (15,66)	-4,4 (11,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	14	11
Mittelwert (SD)	0 (18,31)	3,0 (9,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	11	7
Mittelwert (SD)	6,0 (19,90)	-9,4 (16,10)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	11	9
Mittelwert (SD)	0 (14,76)	-3,7 (19,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	-4,7 (22,77)	-13,2 (18,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	6	5
Mittelwert (SD)	-5,5 (24,84)	13,2 (18,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	5,7 (25,07)	-11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 0
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	3	3
Mittelwert (SD)	-11,0 (19,05)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 0	0; 33

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	59
Mittelwert (SD)	-7,6 (15,66)	-10,1 (16,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 0
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	59
Mittelwert (SD)	16,0 (22,82)	13,0 (22,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

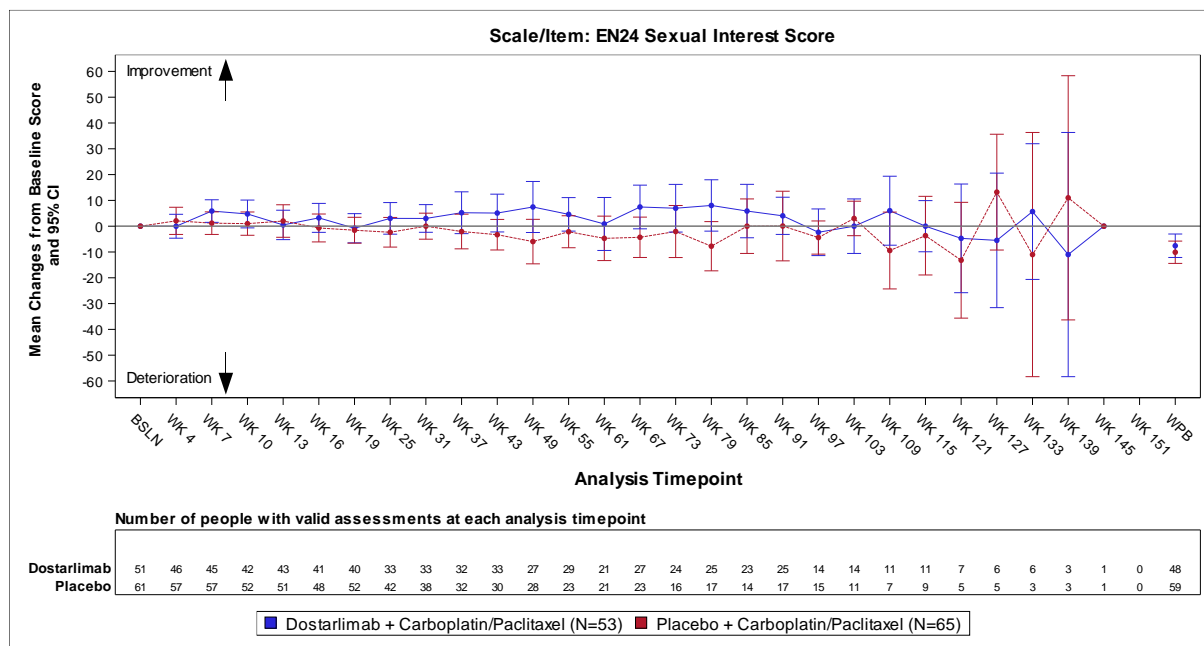


Abbildung 4-150: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-73 und Abbildung 4-150 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, um das Ausgangsniveau schwankten und zu mehreren Erhebungszeitpunkten eine geringfügige Verbesserung aufwiesen. Bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, schwankten die Werte ebenfalls um das Ausgangsniveau, wobei zu mehreren Erhebungszeitpunkten tendenziell eine Verschlechterung zu beobachten war. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

*Funktionsskala: Sexuelle Aktivität*

Tabelle 4-74: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 53 <sup>a</sup>	Placebo + CP N = 65 <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	51	58
Mittelwert (SD)	4,5 (11,47)	2,8 (9,34)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	46	54
Mittelwert (SD)	-0,7 (10,98)	1,9 (13,56)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 67
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	45	54
Mittelwert (SD)	2,2 (17,92)	3,7 (12,32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 34
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	42	50
Mittelwert (SD)	0 (14,58)	2,3 (11,55)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	43	48
Mittelwert (SD)	0,8 (13,45)	2,1 (10,56)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	40	44
Mittelwert (SD)	0,8 (15,83)	2,3 (8,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	40	50
Mittelwert (SD)	0 (15,06)	1,3 (11,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	32	40
Mittelwert (SD)	1,0 (13,21)	1,7 (7,28)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	33	36
Mittelwert (SD)	5,0 (14,58)	3,7 (13,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 67
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	32	30
Mittelwert (SD)	6,3 (17,82)	1,1 (10,55)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	32	28
Mittelwert (SD)	6,2 (17,77)	1,2 (10,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	27	26
Mittelwert (SD)	7,4 (23,23)	2,5 (12,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	29	22
Mittelwert (SD)	4,0 (19,59)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	0; 0
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	20	21
Mittelwert (SD)	7,5 (18,97)	0 (14,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	-33; 33
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	26	22
Mittelwert (SD)	3,8 (19,54)	1,5 (12,38)



<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	24	15
Mittelwert (SD)	7,0 (24,01)	0 (12,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	25	17
Mittelwert (SD)	9,3 (20,49)	1,9 (8,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	0; 33
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	23	13
Mittelwert (SD)	7,3 (24,50)	2,5 (9,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	0; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	25	17
Mittelwert (SD)	4,0 (14,55)	7,8 (22,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 67
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	13	14
Mittelwert (SD)	2,5 (16,29)	4,7 (11,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	14	11
Mittelwert (SD)	2,4 (15,66)	6,0 (19,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
<b>Woche 109</b>		
n <sup>b</sup>	11	7
Mittelwert (SD)	9,1 (26,17)	4,7 (12,47)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	0; 33
<b>Woche 115</b>		
n <sup>b</sup>	11	8
Mittelwert (SD)	3,0 (17,80)	4,1 (11,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
<b>Woche 121</b>		
n <sup>b</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	4,7 (12,47)	6,6 (14,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 127</b>		
n <sup>b</sup>	6	4
Mittelwert (SD)	5,5 (13,47)	16,5 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 133</b>		
n <sup>b</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	5,5 (13,47)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 139</b>		
n <sup>b</sup>	3	2
Mittelwert (SD)	11,0 (19,05)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 33
<b>Woche 145</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	48	56
Mittelwert (SD)	-3,4 (12,25)	-2,9 (9,50)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 0
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	48	56
Mittelwert (SD)	12,5 (25,40)	11,3 (18,24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	0; 67
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

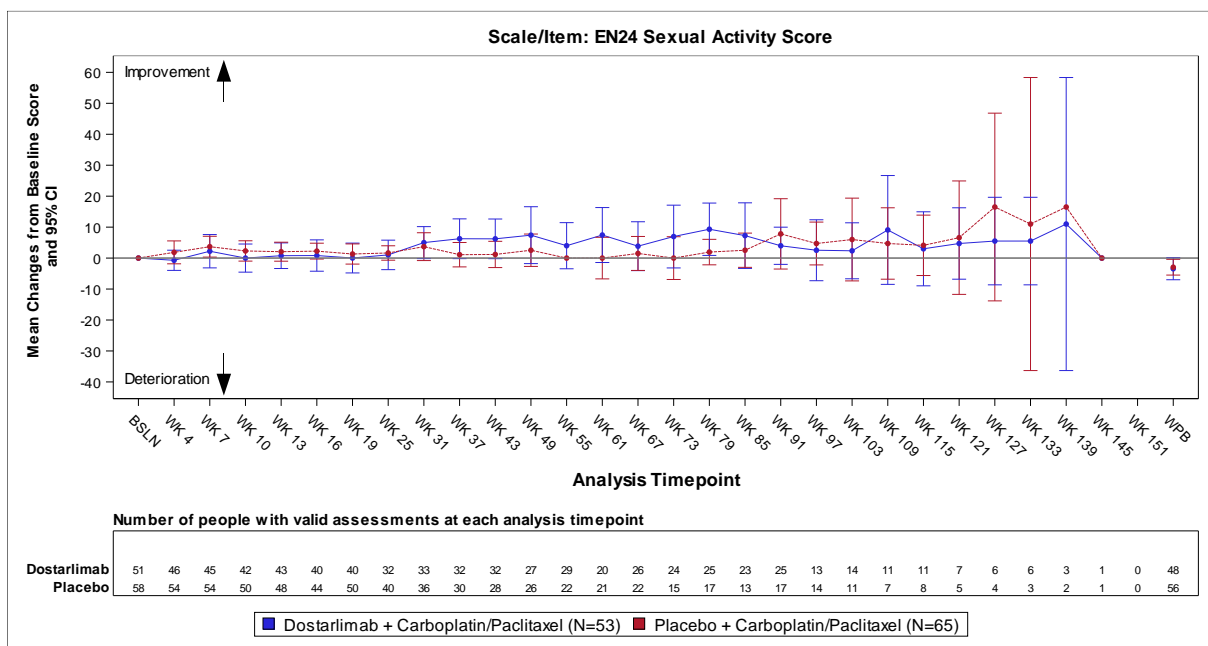


Abbildung 4-151: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-74 und Abbildung 4-151 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, bis einschließlich Woche 25 eine geringe Veränderung

gegenüber des Ausgangsniveaus auftrat und im Anschluss eine geringfügige und konstante Verbesserung zu beobachten war. Hingegen befanden sich bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, die Werte bis einschließlich Woche 79 nahe des Ausgangsniveaus und im folgenden Beobachtungszeitraum trat eine geringfügige Verbesserung entsprechend des Studienarms auf. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

### Funktionsskala: Sexueller Genuss

Tabelle 4-75: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n <sup>b</sup>	9	12
Mittelwert (SD)	29,7 (31,07)	16,8 (30,30)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	0 (0; 33,5)
Min, Max	0; 67	0; 67
<b>Woche 4</b>		
n <sup>b</sup>	4	8
Mittelwert (SD)	-8,5 (17,00)	4,0 (33,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 0	-67; 33
<b>Woche 7</b>		
n <sup>b</sup>	5	8
Mittelwert (SD)	-13,6 (18,62)	-0,1 (17,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 0	-34; 33
<b>Woche 10</b>		
n <sup>b</sup>	4	9
Mittelwert (SD)	-8,3 (42,32)	-0,1 (28,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 33
<b>Woche 13</b>		
n <sup>b</sup>	4	6
Mittelwert (SD)	-8,5 (17,00)	-0,2 (21,19)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 0	-34; 33
<b>Woche 16</b>		
n <sup>b</sup>	3	7
Mittelwert (SD)	-22,3 (38,68)	-0,1 (19,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-67,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-34; 33
<b>Woche 19</b>		
n <sup>b</sup>	3	7
Mittelwert (SD)	-33,7 (33,50)	-4,9 (30,04)
Median (Q1; Q3)	-34,0 (-67,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Woche 25</b>		
n <sup>b</sup>	3	5
Mittelwert (SD)	-44,7 (38,68)	6,6 (14,76)
Median (Q1; Q3)	-67,0 (-67,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	0; 33
<b>Woche 31</b>		
n <sup>b</sup>	4	6
Mittelwert (SD)	-17,0 (19,63)	5,5 (13,47)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 0	0; 33
<b>Woche 37</b>		
n <sup>b</sup>	2	4
Mittelwert (SD)	-17,0 (24,04)	-8,5 (41,99)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-34,0; 0)	0 (-33,5; 16,5)
Min, Max	-34; 0	-67; 33
<b>Woche 43</b>		
n <sup>b</sup>	3	1
Mittelwert (SD)	-11,3 (39,26)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	-34,0 (-34,0; 34,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	0; 0
<b>Woche 49</b>		
n <sup>b</sup>	2	3
Mittelwert (SD)	-17,0 (24,04)	11,0 (19,05)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-34,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 0	0; 33
<b>Woche 55</b>		
n <sup>b</sup>	3	3
Mittelwert (SD)	-11,3 (19,63)	22,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 0	0; 33
<b>Woche 61</b>		
n <sup>b</sup>	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	-33,5 (47,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-33,5 (-67,0; 0)
Min, Max	0; 0	-67; 0
<b>Woche 67</b>		
n <sup>b</sup>	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	0; 0	0; 33
<b>Woche 73</b>		
n <sup>b</sup>	1	2
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	-33,5 (47,38)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	-33,5 (-67,0; 0)
Min, Max	-33; -33	-67; 0
<b>Woche 79</b>		
n <sup>b</sup>	2	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
<b>Woche 85</b>		
n <sup>b</sup>	1	1
Mittelwert (SD)	0 (-)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	0; 0	33; 33
<b>Woche 91</b>		
n <sup>b</sup>	1	3
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	22,0 (19,05)

<b>Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss</b>	<b>Dostarlimab + CP N = 53<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + CP N = 65<sup>a</sup></b>
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	33; 33	0; 33
<b>Woche 97</b>		
n <sup>b</sup>	0	1
Mittelwert (SD)		33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max		33; 33
<b>Woche 103</b>		
n <sup>b</sup>	0	1
Mittelwert (SD)		-34,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-34,0 (-34,0; -34,0)
Min, Max		-34; -34
<b>Post-Baseline Minimum</b>		
n <sup>b</sup>	6	9
Mittelwert (SD)	-27,8 (32,92)	-7,6 (27,88)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-67,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
<b>Post-Baseline Maximum</b>		
n <sup>b</sup>	6	9
Mittelwert (SD)	11,2 (17,30)	18,3 (17,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 34	0; 33
Datenschnitt vom 28.09.2022		
a: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.5202 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)		

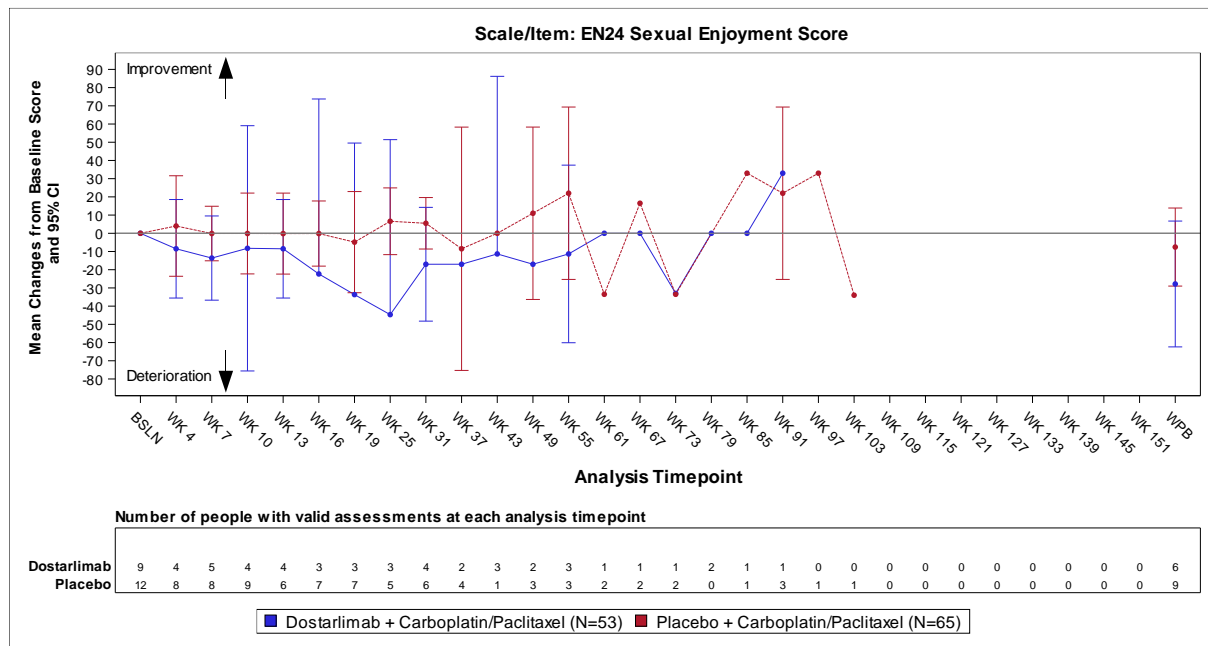


Abbildung 4-152: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionskala „Sexueller Genuss“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-75 und Abbildung 4-152 zeigen, dass die Werte der Funktionskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verschlechterung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die nur Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, die Werte bis einschließlich Woche 43 um das Ausgangsniveau schwankten und im Anschluss sowohl deutliche Verbesserungen als auch deutliche Verschlechterungen auftraten. Insgesamt ist aufgrund der ausnahmslos geringen Patientenzahl über den gesamten Beobachtungszeitraum von einer hohen Unsicherheit auszugehen.

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.



**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT****4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung der Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	<p>Unerwünschte Ereignisse (UEs) waren ein sekundärer Endpunkt der Studie. Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt, wobei es nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand. Die Erfassung erfolgte unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Es wurden sämtliche Nebenwirkungen erfasst, die nach Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum End-of-treatment auftraten oder sich verschlechterten.</p> <p>Schwerwiegende UEs wurden bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation, bis zum Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie, bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes oder bis zum Tod einer Patientin erfasst (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities 25.0 (MedDRA) kodiert und ihre Schwere durch den Prüfarzt nach allgemein anerkannten Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 eingruppiert.</p> <p>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden definiert als alle unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>, die auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms) des MedDRA Version 25.0 identifiziert werden konnten (<sup>36</sup>GSK, 2023). Dabei werden alle immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie „Hypersensitivität“ entsprechen, einzeln sowie als „Nicht-Hypersensitivität“ zusammengefasst dargestellt.</p> <p>Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder innerhalb eines Tages nach Applikation der Studienmedikation auftraten und auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms) des MedDRA Version 25.0 identifiziert werden konnten (<sup>36</sup>GSK, 2023).</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet.</p> <p>Die Analyse der UEs basierte auf der Sicherheitspopulation (SAS-Population). Die SAS-Population umfasste alle Patientinnen der dMMR/MSI-H-Population, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die SAS-Population wurde als Grundlage für die Analysen aller Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit verwendet.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Tödliche unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades<sup>a,b</sup></li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT<sup>a,c</sup></li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>a,c</sup></li> <li>• Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>a,c</sup></li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT<sup>d</sup></li> </ul> <p>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades</li> <li>• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>)</li> <li>• Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrades</li> <li>• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>) nach Kategorie</li> <li>• Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach Kategorie</li> <li>• Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie</li> </ul> <p>Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades</li> <li>• Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>)</li> <li>• Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Folgende statistische Analysen wurden durchgeführt:</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Die <b>Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses</b> wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT bzw. Kategorien (für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) wurden für alle nicht signifikanten Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>Zusätzlich wurden die <b>Effektmaße OR, RR und ARR</b> berechnet. Das Odds Ratio (OR) wurde mit Hilfe einer nicht-adjustierten logistischen Regression berechnet. Das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) wurden auf Basis der Werte der Vierfeldertafel bestimmt. Für Nullzellen wurde ggf. eine Korrektur vorgenommen (Addition von 0,5 in allen Zellen). Für die Berechnung des p-Wertes wurde Fisher's exakter Test verwendet.</p> <p>Aufgrund großer Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen, mit einer medianen Behandlungsdauer von 76,50 Wochen im Dostarlimab-Arm und 31,86 Wochen im Kontrollarm, wurde als Hauptanalyse die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses definiert. Die Effektmaße RR, OR und ARR sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p>
	<p>a: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt <u>und</u> bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>b: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>c: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>d: Es erfolgte eine deskriptive Darstellung nach SOC und PT.</p>
	<p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>213361 (RUBY)</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tödliche unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>						
Häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufige nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</b>						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie</b>						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\leq 2$ ) nach Kategorie	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse</b>						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\leq 2$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde doppelblind erhoben. Die Analyse erfolgte basierend auf der SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

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

#### 4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-78 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	52	52 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	65	65 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,754; 1,649]	0,5160
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	52	37 (71,2)	3,2 [1,4; 5,2]	65	42 (64,6)	3,4 [1,9; 9,9]	1,18 [0,746; 1,851]	0,4925
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52	14 (26,9)	NBB [NBB; NBB]	65	20 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,79 [0,395; 1,581]	0,4928
Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52	13 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	65	20 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,72 [0,356; 1,469]	0,3567
Tödliche unerwünschte Ereignisse	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	52	9 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,350; 2,232]	0,7947

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation

d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup>	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	Endpunkt	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: G Tabelle 3.0202, Tabelle 3.1902, Tabelle 3.3602, Tabelle 3.5302, Tabelle 3.7002 und Tabelle 3.8702 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades***

Unerwünschte Ereignisse konnten in beiden Studienarmen für alle Patientinnen beobachtet werden. In beiden Studienarmen trat das erste unerwünschte Ereignis im Median 0,1 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,754; 1,649]; p = 0,5160).

### ***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten im Dostarlimab-Arm bei 71,2 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 64,6 % der Patientinnen auf. Im Dostarlimab-Arm trat das erste schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) im Median nach 3,2 Monaten auf, im Kontrollarm konnten entsprechende Ereignisse im Median nach 3,4 Monaten beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,746; 1,851]; p = 0,4925).

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 26,9 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 30,8 % der Patientinnen auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,395; 1,581]; p = 0,4928).

### ***Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 25,0 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 30,8 % der Patientinnen auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,356; 1,469]; p = 0,3567).

### ***Tödliche unerwünschte Ereignisse***

Tödliche unerwünschte Ereignisse wurden nur bei 3,8 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm beobachtet. Im Kontrollarm konnte kein entsprechendes Ereignis beobachtet werden. Die

mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden.

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

Im Dostarlimab-Arm kam es bei 17,3 % der Patientinnen zu einem Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Im Kontrollarm brachen mit 16,9 % annähernd gleich viele Patientinnen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,350; 2,232];  $p = 0,7947$ ).

In Abbildung 4-153 bis Abbildung 4-158 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

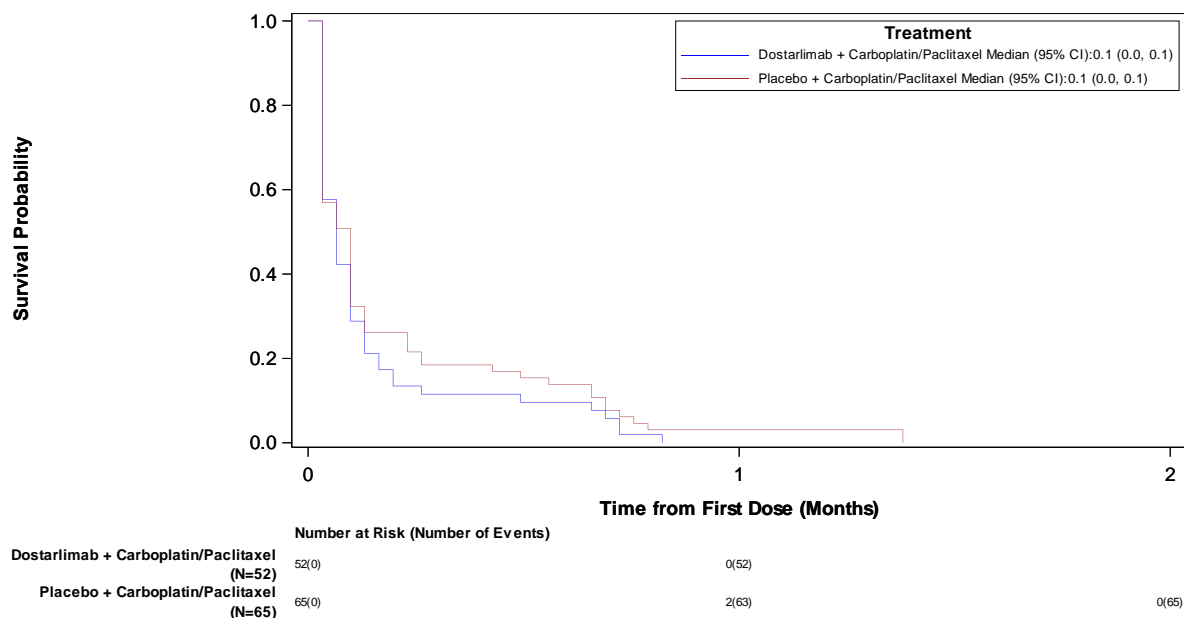


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



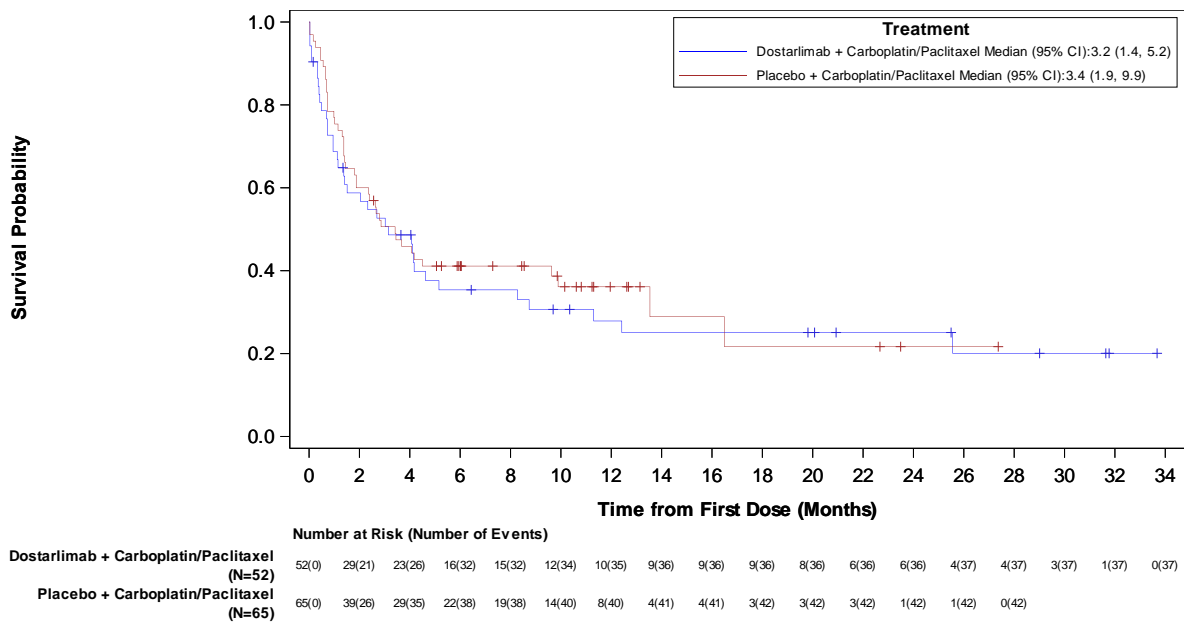


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten schweren Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

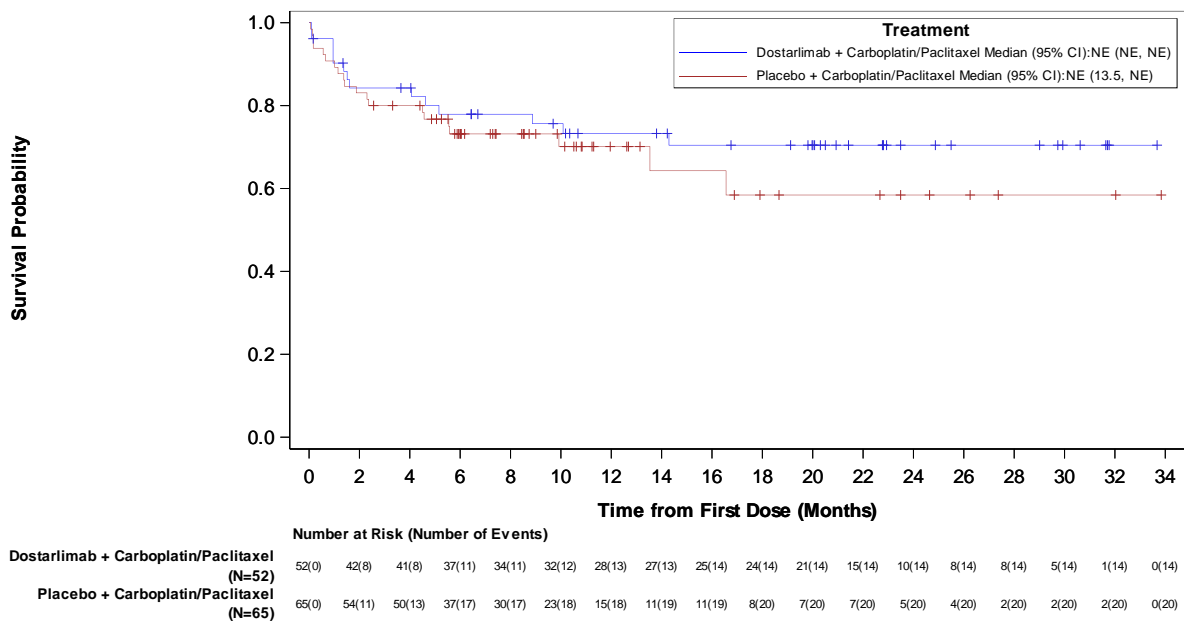


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

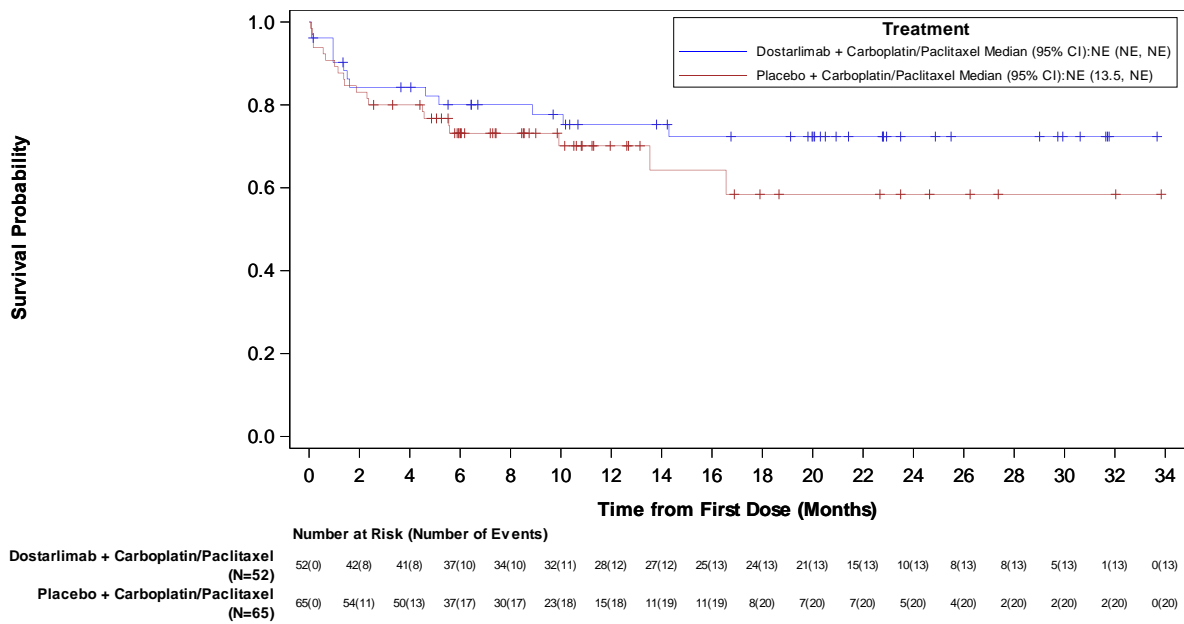


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

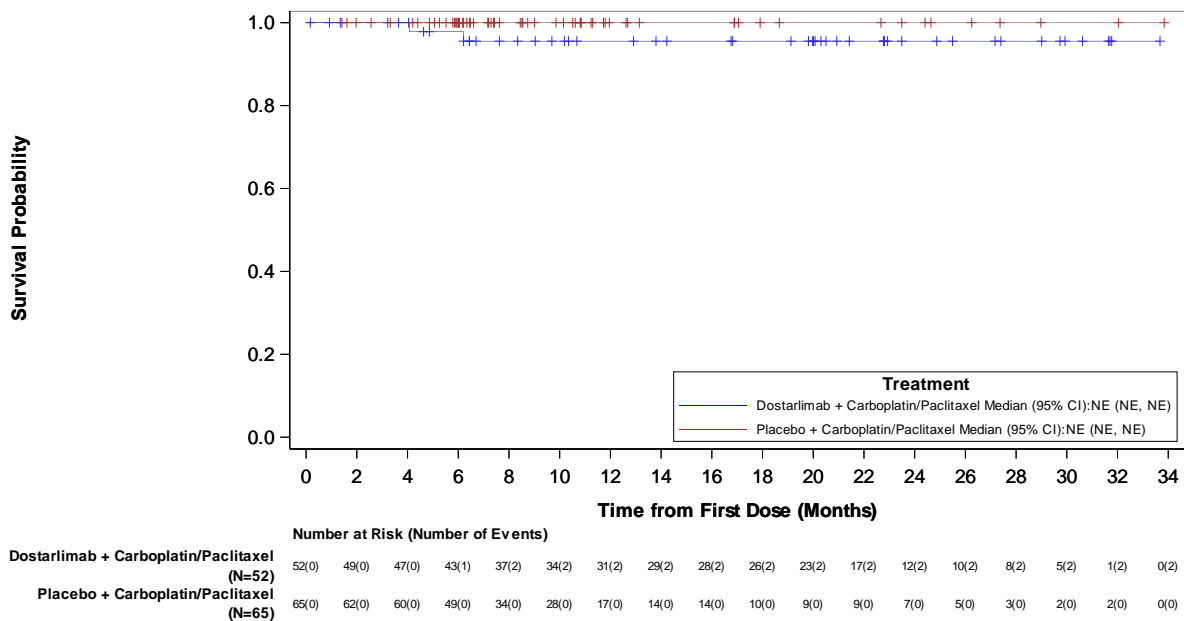


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

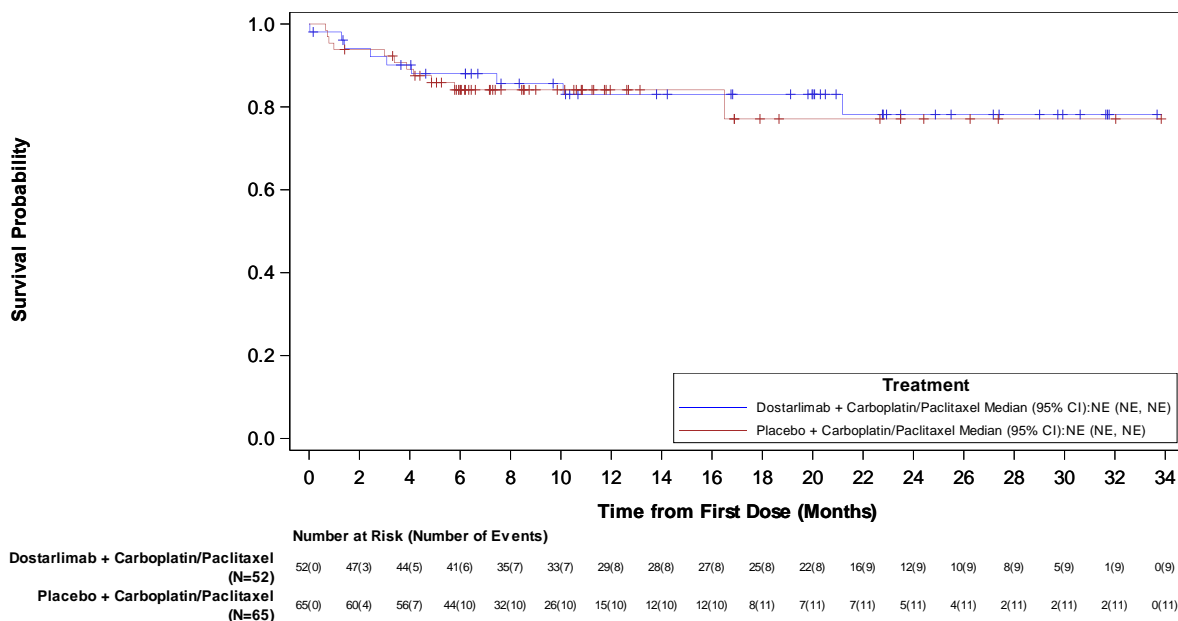


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

##### Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT

Tabelle 4-79 zeigt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
SOC Gesamt	52	44 (84,6)	0,7 [0,2; 1,1]	65	54 (83,1)	0,7 [0,2; 1,3]	1,04 [0,689; 1,564]	0,8365
PT: Übelkeit	52	29 (55,8)	6,9 [1,4; NBB]	65	30 (46,2)	NBB [2,5; NBB]	1,22 [0,721; 2,052]	0,4582

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
PT: Diarrhö	52	21 (40,4)	27,3 [13,1; NBB]	65	20 (30,8)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,566; 2,062]	0,8127
PT: Obstipation	52	15 (28,8)	NBB [NBB; NBB]	65	22 (33,8)	23,2 [11,7; NBB]	0,84 [0,429; 1,629]	0,5913
PT: Erbrechen	52	14 (26,9)	NBB [27,3; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	1,11 [0,504; 2,437]	0,7997
PT: Abdominal- schmerzen	52	8 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [28,0; NBB]	0,55 [0,228; 1,349]	0,1893
PT: Schmerzen Oberbauch	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,00 [0,256; 3,886]	0,9965
PT: Dyspepsie	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [27,4; NBB]	1,29 [0,368; 4,537]	0,6888
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>								
SOC Gesamt	52	46 (88,5)	0,7 [0,5; 0,8]	65	43 (66,2)	0,7 [0,7; 2,0]	<b>1,62</b> <b>[1,052; 2,498]</b>	<b>0,0253</b>
PT: Alopezie	52	29 (55,8)	1,0 [0,7; NBB]	65	39 (60,0)	1,0 [0,7; NBB]	0,88 [0,538; 1,434]	0,6011
PT: Ausschlag	52	15 (28,8)	NBB [14,0; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	1,89 [0,842; 4,235]	0,1177
PT: Juckreiz	52	9 (17,3)	NBB [29,3; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,87 [0,604; 5,767]	0,2710
PT: Trockene Haut	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,45 [0,416; 5,069]	0,5559
PT: Makulo- papulöser Ausschlag	52	7 (13,5)	NBB [29,3; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	2,41 [0,432; 13,501]	0,3028

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
SOC Gesamt	52	37 (71,2)	1,3 [0,8; 2,8]	65	48 (73,8)	1,6 [0,9; 2,2]	0,95 [0,612; 1,481]	0,8579
PT: Fatigue	52	26 (50,0)	12,2 [1,6; NBB]	65	36 (55,4)	3,9 [2,1; NBB]	0,88 [0,525; 1,477]	0,6566
PT: Asthenie	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,209; 1,499]	0,2403
PT: Peripheres Ödem	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	0,50 [0,165; 1,489]	0,2032
PT: Fieber	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [21,5; NBB]	<b>8,41</b> <b>[1,018; 69,502]</b>	<b>0,0191</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
SOC Gesamt	52	40 (76,9)	0,9 [0,7; 2,2]	65	51 (78,5)	0,7 [0,4; 1,4]	0,89 [0,581; 1,354]	0,5811
PT: Periphere Neuropathie	52	22 (42,3)	NBB [2,8; NBB]	65	28 (43,1)	NBB [2,2; NBB]	1,05 [0,593; 1,855]	0,8807
PT: Periphere sensorische Neuropathie	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	1,15 [0,511; 2,571]	0,7405
PT: Kopfschmerzen	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	0,63 [0,228; 1,720]	0,3678
PT: Schwindel- gefühl	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [20,9; NBB]	<b>0,28</b> <b>[0,079; 1,007]</b>	<b>0,0378</b>
PT: Geschmacks- veränderung	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,54 [0,138; 2,087]	0,3640
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
SOC Gesamt	52	34 (65,4)	1,0 [0,7; 9,0]	65	44 (67,7)	1,1 [0,7; 2,8]	0,91 [0,572; 1,436]	0,6878
PT: Arthralgie	52	22 (42,3)	27,4 [4,3; NBB]	65	26 (40,0)	14,0 [6,5; NBB]	0,90 [0,501; 1,608]	0,7099
PT: Myalgie	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	17 (26,2)	NBB [20,1; NBB]	0,86 [0,409; 1,815]	0,7105
PT: Schmerzen in einer Extremität	52	7 (13,5)	NBB [28,2; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,72 [0,264; 1,964]	0,5142
PT: Rücken- schmerzen	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,51 [0,151; 1,706]	0,2647
PT: Knochenschmerze n	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	1,16 [0,367; 3,661]	0,7946
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>								
SOC Gesamt	52	25 (48,1)	NBB [2,0; NBB]	65	44 (67,7)	2,8 [2,1; 3,9]	0,72 [0,436; 1,184]	0,1950
PT: Anämie	52	18 (34,6)	NBB [4,1; NBB]	65	34 (52,3)	4,2 [2,8; NBB]	0,61 [0,344; 1,093]	0,0930
PT: Neutropenie	52	11 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	1,30 [0,561; 3,021]	0,5335
PT: Thrombo- zytopenie	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,51 [0,177; 1,495]	0,2152
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
SOC Gesamt	52	28 (53,8)	5,6 [2,1; NBB]	65	41 (63,1)	2,6 [2,0; 8,3]	0,74 [0,451; 1,201]	0,2129

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
PT: Hypo- magnesiämie	52	10 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	65	19 (29,2)	NBB [17,5; NBB]	0,57 [0,264; 1,236]	0,1501
PT: Verminderter Appetit	52	9 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [19,2; NBB]	0,74 [0,308; 1,763]	0,4808
PT: Hypokaliämie	52	8 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	65	11 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,89 [0,356; 2,228]	0,7958
PT: Hyperglykämie	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	0,52 [0,137; 1,986]	0,3317
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
SOC Gesamt	52	21 (40,4)	NBB [4,2; NBB]	65	30 (46,2)	22,7 [3,7; NBB]	0,80 [0,454; 1,421]	0,4494
PT: Dyspnoe	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	18 (27,7)	NBB [26,5; NBB]	<b>0,42</b> <b>[0,172; 1,011]</b>	<b>0,0464</b>
PT: Husten	52	8 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	2,57 [0,768; 8,615]	0,1123
PT: Lungenembolie	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,51 [0,129; 1,976]	0,3207
<b>Untersuchungen</b>								
SOC Gesamt	52	28 (53,8)	8,5 [2,3; NBB]	65	32 (49,2)	10,6 [2,8; NBB]	1,00 [0,594; 1,672]	0,9985
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	15 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	0,39 [0,143; 1,085]	0,0610
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	0,36 [0,118; 1,118]	0,0651

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	1,13 [0,379; 3,389]	0,8232
PT: Alaninaminotransferase erhöht	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	3,20 [0,786; 13,032]	0,0875
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	27 (51,9)	15,5 [5,6; 27,9]	65	31 (47,7)	17,0 [5,6; 22,3]	1,06 [0,618; 1,827]	0,8310
PT: Harnwegsinfektion	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	16 (24,6)	NBB [13,3; NBB]	<b>0,25</b> <b>[0,082; 0,776]</b>	<b>0,0102</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
SOC Gesamt	52	14 (26,9)	NBB [14,2; NBB]	65	16 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	1,00 [0,482; 2,080]	0,9740
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	52	8 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,399; 2,600]	0,9943
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	15 (28,8)	NBB [NBB; NBB]	65	23 (35,4)	NBB [9,9; NBB]	0,90 [0,464; 1,746]	0,7555
PT: Hypertonie	52	11 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	2,19 [0,844; 5,685]	0,0971
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	15 (28,8)	NBB [12,6; NBB]	65	16 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	1,00 [0,483; 2,053]	0,9911
PT: Schlaflosigkeit	52	9 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [26,3; NBB]	1,20 [0,444; 3,227]	0,7226
<b>Endokrine Erkrankungen</b>								



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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
SOC Gesamt	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [19,4; NBB]	2,34 [0,792; 6,907]	0,1152
PT: Hypothyreose	52	11 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [19,4; NBB]	2,81 [0,862; 9,192]	0,0755
<b>Augenerkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	9 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [16,2; NBB]	0,74 [0,313; 1,757]	0,4950
PT: verschwommenes Sehen	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,243; 3,450]	0,8962
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								
SOC Gesamt	52	11 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [24,7; NBB]	0,63 [0,267; 1,508]	0,2998
PT: vaginale Blutung	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,27 [0,056; 1,342]	0,0885
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
SOC Gesamt	52	10 (19,2)	NBB [23,4; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	0,61 [0,257; 1,453]	0,2607
<b>Herzerkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,366; 3,808]	0,7804
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>								
SOC Gesamt	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,85 [0,582; 5,854]	0,2896

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quelle: 3.0802 und Tabelle 3.1402 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades***

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, sowohl Vor- als auch Nachteile.

Für die PTs „Schwindelgefühl“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,079; 1,007]; p = 0,0378) und „Dyspnoe“ (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,172; 1,011]; p = 0,0464) zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Bezüglich des PT „Harnwegsinfektion“ zeigte sich ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm im Vergleich zu Patientinnen im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,082; 0,776]; p = 0,0102).

Ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms konnte für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 1,62 [1,052; 2,498]; p = 0,0253). Für das PT „Fieber“ zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Nachteil für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 8,41 [1,018; 69,502]; p = 0,0191).

Die Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind in Abbildung 4-159 bis Abbildung 4-163 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

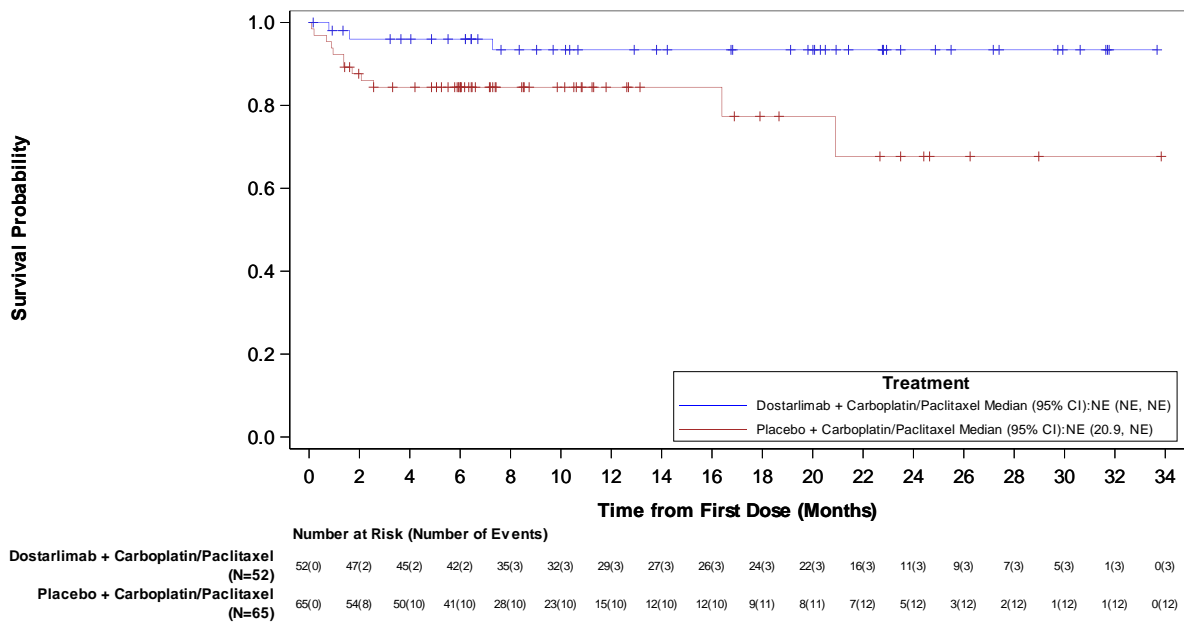


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Schwindelgefühl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

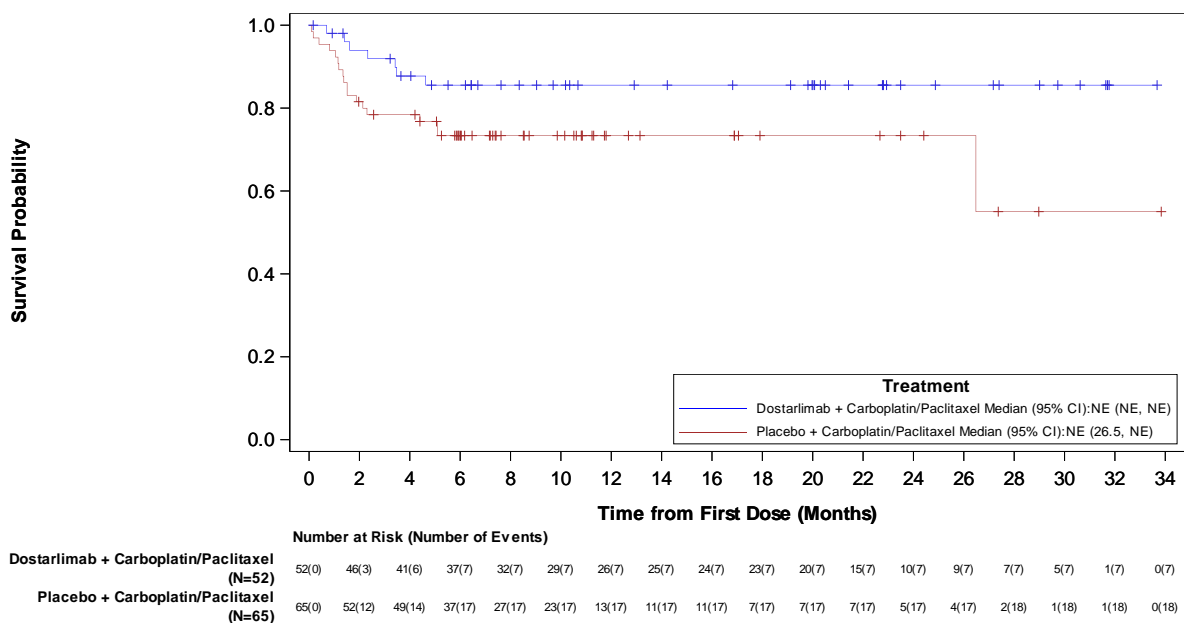


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

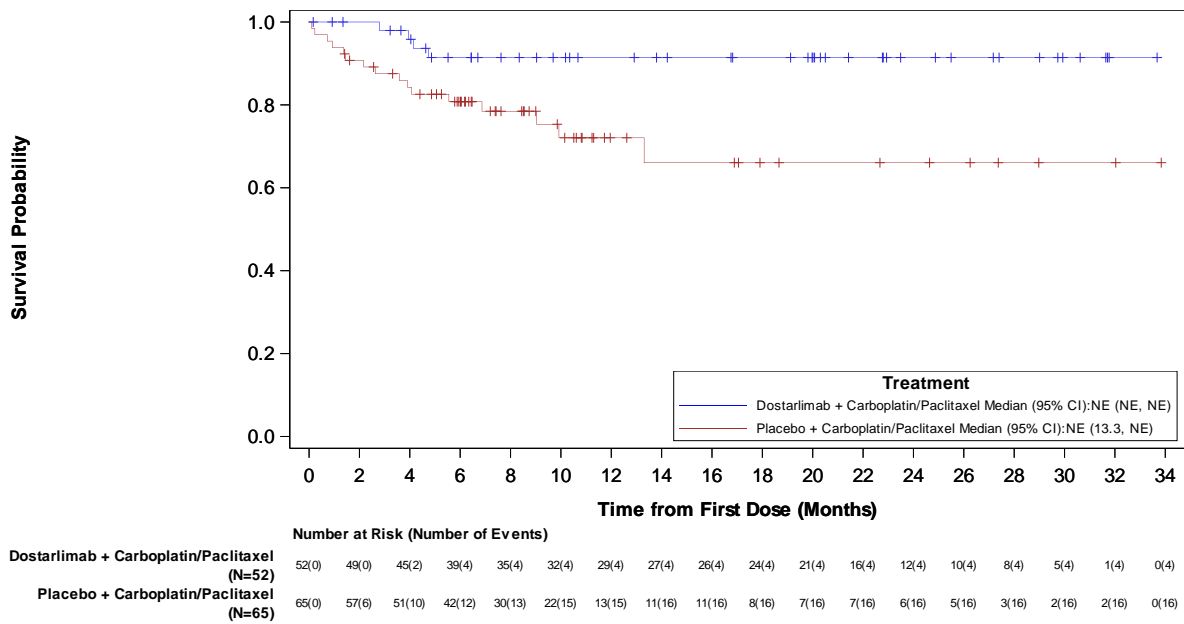


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Harnwegsinfektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

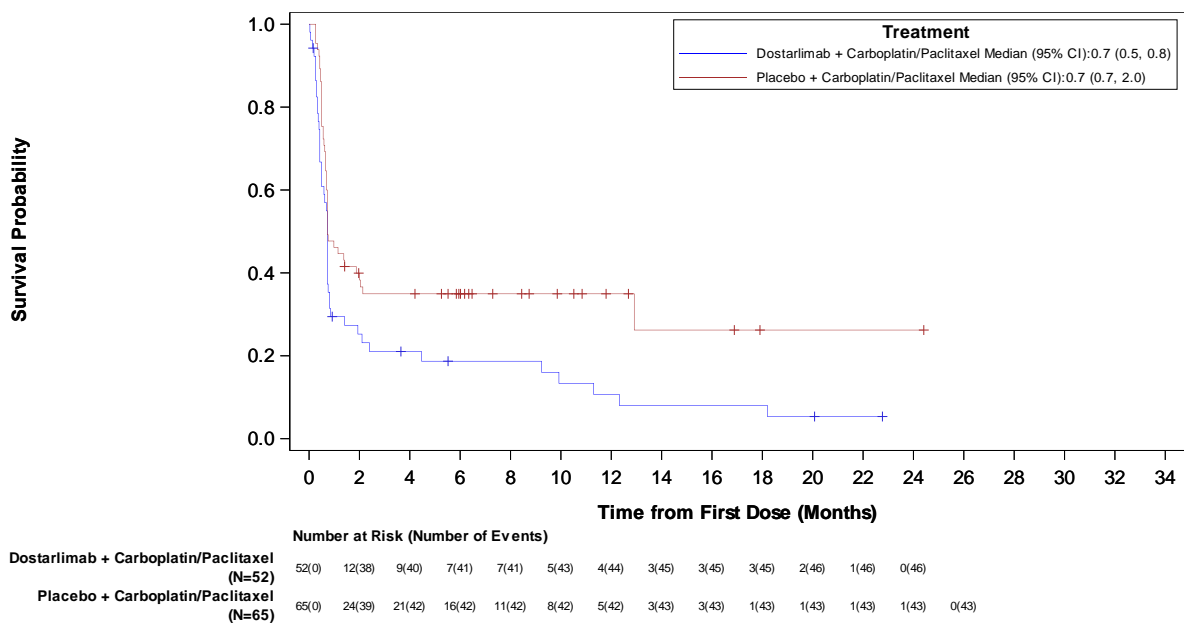


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

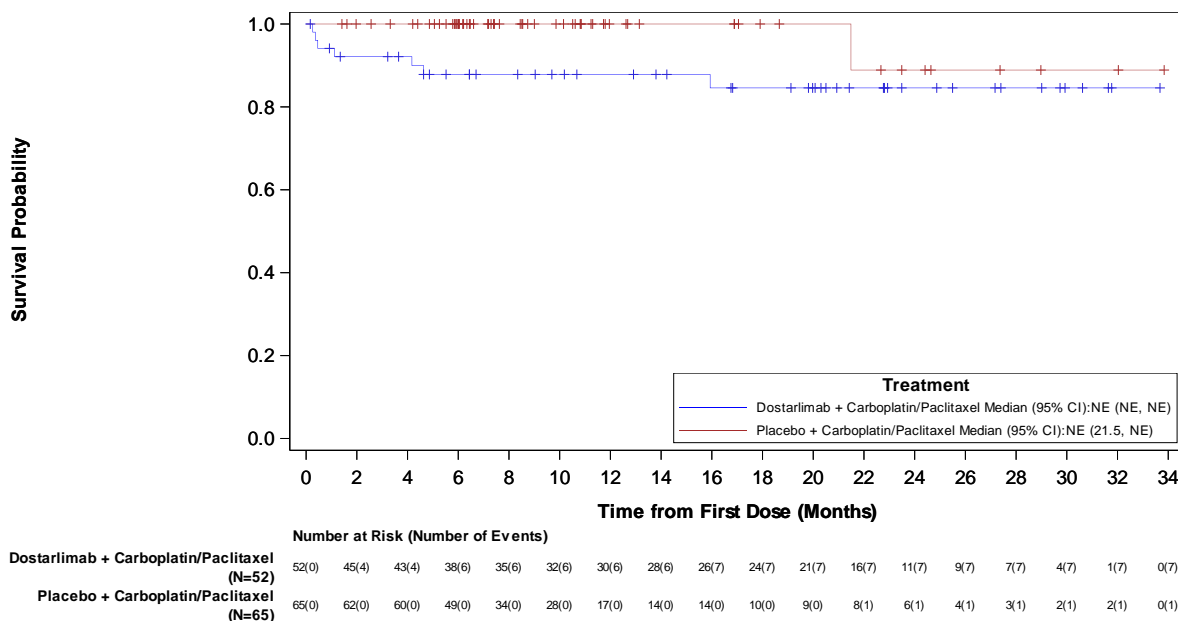


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT**

Tabelle 4-80 zeigt einen Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>								
SOC Gesamt	52	17 (32,7)	NBB [4,7; NBB]	65	25 (38,5)	NBB [6,0; NBB]	0,92 [0,493; 1,702]	0,7787
PT: Anämie	52	8 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	65	14 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	0,72 [0,301; 1,718]	0,4613

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
PT: Neutropenie	52	9 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	1,51 [0,578; 3,938]	0,3973
PT: Thrombo- zytopenie	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,27 [0,030; 2,461]	0,2148
<b>Untersuchungen</b>								
SOC Gesamt	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	19 (29,2)	NBB [NBB; NBB]	0,68 [0,327; 1,432]	0,3115
PT: Neutrophilen- zahl erniedrigt	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	0,40 [0,128; 1,233]	0,0979
PT: Leukozyten- zahl erniedrigt	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	8 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	0,29 [0,061; 1,354]	0,0928
PT: Lymphozyten- zahl erniedrigt	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,65 [0,162; 2,620]	0,5439
PT: Lipase erhöht	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,65 [0,496; 5,470]	0,4137
PT: Hypertonie	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	1,68 [0,444; 6,360]	0,4434
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
SOC Gesamt	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [25,4; NBB]	0,71 [0,250; 1,998]	0,5112
PT: Hypokaliämie	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	1,00 [0,222; 4,472]	0,9968
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
SOC Gesamt	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,66 [0,166; 2,665]	0,5612
PT: Asthenie	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,65 [0,118; 3,544]	0,6122
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	6 (11,5)	NBB [25,6; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,52 [0,166; 1,619]	0,2515
PT: Abdominal- schmerzen	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,33 [0,037; 2,954]	0,2964
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,28 [0,031; 2,546]	0,2272
PT: Lungen- embolie	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,28 [0,031; 2,546]	0,2272
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	9 (13,8)	NBB [23,7; NBB]	0,67 [0,222; 2,038]	0,4814
PT: Harnwegs- infektion	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>								
SOC Gesamt	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	5,16 [0,574; 46,470]	0,1028
PT: Ausschlag	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
SOC Gesamt	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	6 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	0,80 [0,225; 2,847]	0,7293

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) während der Behandlung mit der Studienmedikation

d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus

f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: Tabelle 3.7602 und Tabelle 3.8202 (<sup>36</sup>GSK, 2023)

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-81 zeigt einen Überblick über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								



Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
SOC Gesamt	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,265; 2,713]	0,7816
PT: Harnwegsinfektion	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
SOC Gesamt	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	0,52 [0,119; 2,287]	0,3809
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>								
SOC Gesamt	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	1,05 [0,234; 4,707]	0,9702
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,31 [0,035; 2,774]	0,2677
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.2502 und Tabelle 3.3102 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

**Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-82 zeigt einen Überblick über nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
SOC Gesamt	52	5 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	65	7 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,265; 2,713]	0,7816
PT: Harnwegs- infektion	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
SOC Gesamt	52	3 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	65	5 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	0,52 [0,119; 2,287]	0,3809
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>								
SOC Gesamt	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,68 [0,124; 3,716]	0,6300
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	4 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0,31 [0,035; 2,774]	0,2677
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem nicht-tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Quellen: Tabelle 3.4202 und Tabelle 3.4802 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### *Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen nicht-tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

### **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)**

Tabelle 4-83 zeigt einen Überblick über Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT. Die Darstellung erfolgt entsprechend der Dossiervorlage deskriptiv.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	4 (6,2)
PT: Periphere Neuropathie	52	0 (0,0)	65	3 (4,6)
PT: Zerebrovaskulärer Unfall	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
PT: Neurotoxizität	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	2 (3,1)
Thrombozytopenie	52	0 (0,0)	65	2 (3,1)
Myelosuppression	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
SOC Gesamt	52	2 (3,8)	65	0 (0,0)
PT: Erschöpfung	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)
PT: Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	1 (1,5)
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	52	1 (1,9)	65	1 (1,5)
<b>Untersuchungen</b>				
SOC Gesamt	52	0 (0,0)	65	2 (3,1)
PT: Amylase erhöht	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
<b>Augenerkrankungen</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
PT: Keratitis	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
PT: Arzneimittelüberempfindlichkeit	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
SOC Gesamt	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
PT: Peritonitis	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
PT: Muskelschwäche	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
<b>Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)</b>				
SOC Gesamt	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
PT: Myelodysplastisches Syndrom	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
PT: Chronische Nierenerkrankung	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
SOC Gesamt	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
PT: Vaginale Blutung	52	0 (0,0)	65	1 (1,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
SOC Gesamt	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
PT: Ausschlag, makulopapulös	52	1 (1,9)	65	0 (0,0)
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom				
c: Patientinnen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit der Studienmedikation				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quellen: Tabelle 14.3.1.35 (26GSK, 2023)				

### ***Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse***

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnten bei 17,3 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 16,9 % der Patientinnen im Kontrollarm beobachtet werden.

Die häufigsten Therapieabbrüche konnten im Dostarlimab-Arm auf das SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (3,8 %) zurückgeführt werden. Im Kontrollarm konnten die häufigsten Therapieabbrüche dagegen auf das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (6,2 %) zurückgeführt werden.

#### **4.3.1.3.1.4.1.3 Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-84 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	52	38 (73,1)	2,8 [0,7; 4,6]	65	24 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	<b>2,29</b> [1,362; 3,863]	<b>0,0011</b>

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	52	36 (69,2)	2,8 [1,0; 5,6]	65	24 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	<b>2,07</b> <b>[1,224; 3,512]</b>	<b>0,0049</b>
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	52	10 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [0,134; 20,949]	0,6867
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.9302, Tabelle 3.9902, Tabelle 3.10502 und Tabelle 3.11102 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades***

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse konnten im Dostarlimab-Arm bei 73,1 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 36,9 % der Patientinnen beobachtet werden. Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert wurden, waren im Median nach 2,8 Monaten von einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis betroffen. Für Patientinnen, die nur mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert wurden, konnte keine mediane Ereigniszeit berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Armes (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,362; 3,863]; p = 0,0011).

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)***

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) traten bei 69,2 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und bei 36,9 % der Patientinnen im Kontrollarm auf. Patientinnen im Dostarlimab-Arm waren im Median nach 2,8 Monaten von einem entsprechenden Ereignis betroffen. Für Patientinnen im Kontrollarm konnte keine mediane

Ereigniszeit berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Armes (HR [95 %-KI]: 2,07 [1,224; 3,512];  $p = 0,0049$ ).

### ***Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten nur im Dostarlimab-Arm bei 19,2 % der Patientinnen auf und konnten dementsprechend bei Patientinnen des Kontrollarms nicht beobachtet werden. Eine mediane Ereigniszeit konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm nicht berechnet werden.

### ***Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse***

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 3,8 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patientinnen auf. Eine mediane Ereigniszeit konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,67 [0,134; 20,949];  $p = 0,6867$ ).

In Abbildung 4-164 bis Abbildung 4-167 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse dargestellt.

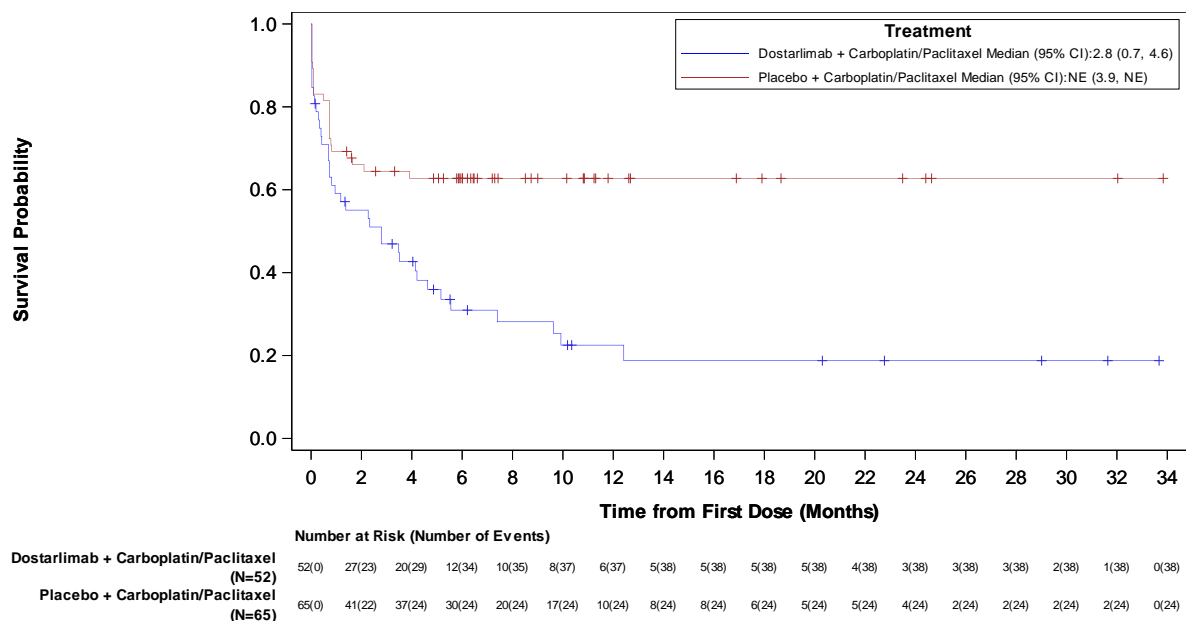


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

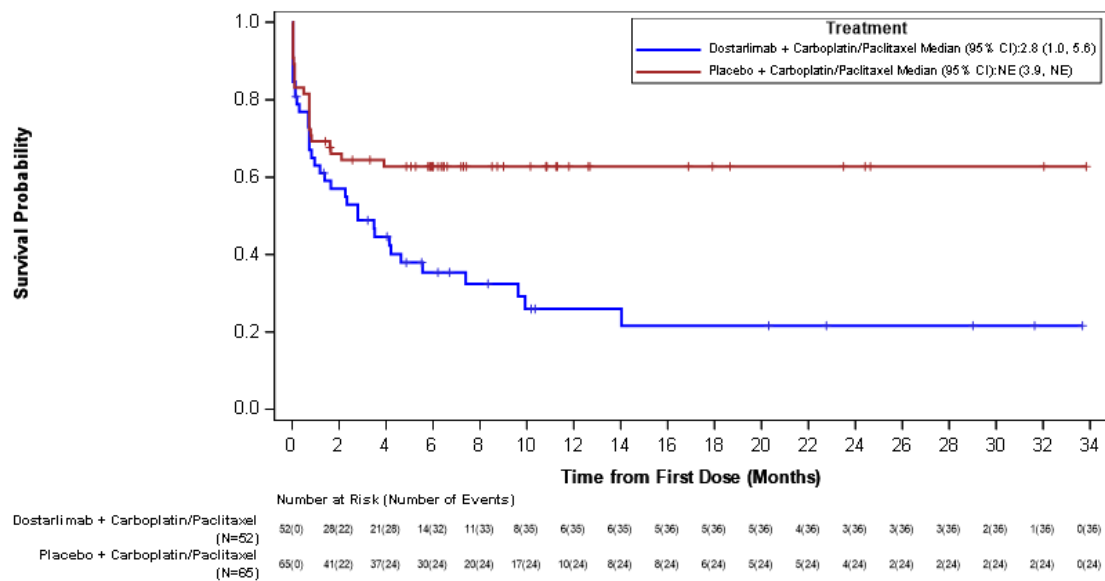


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

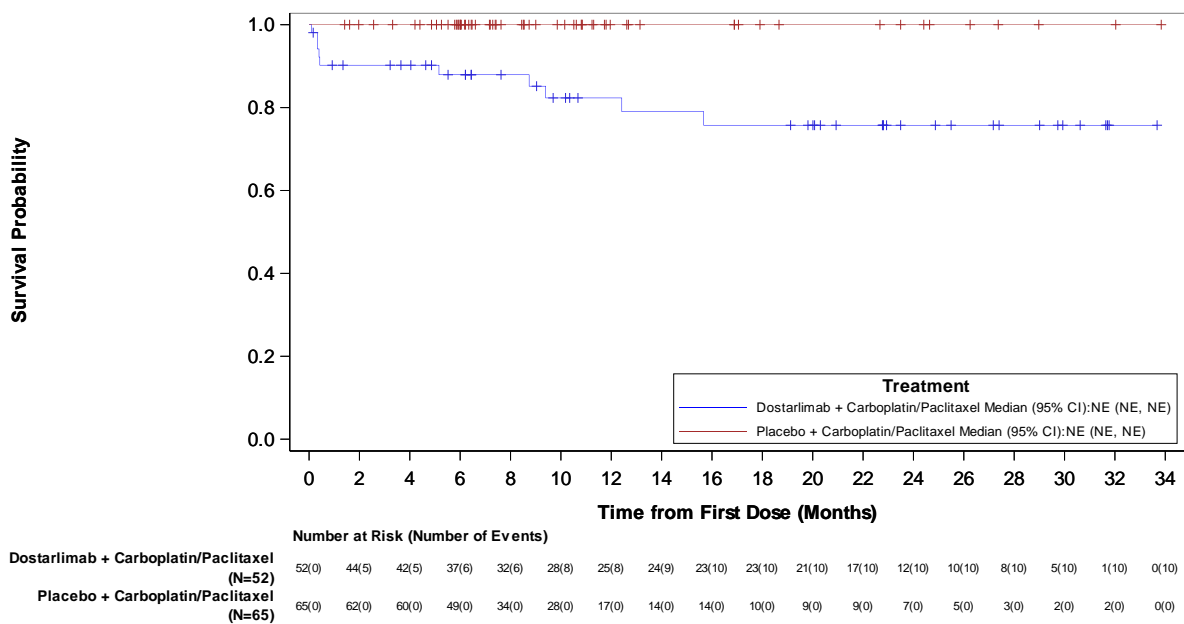


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



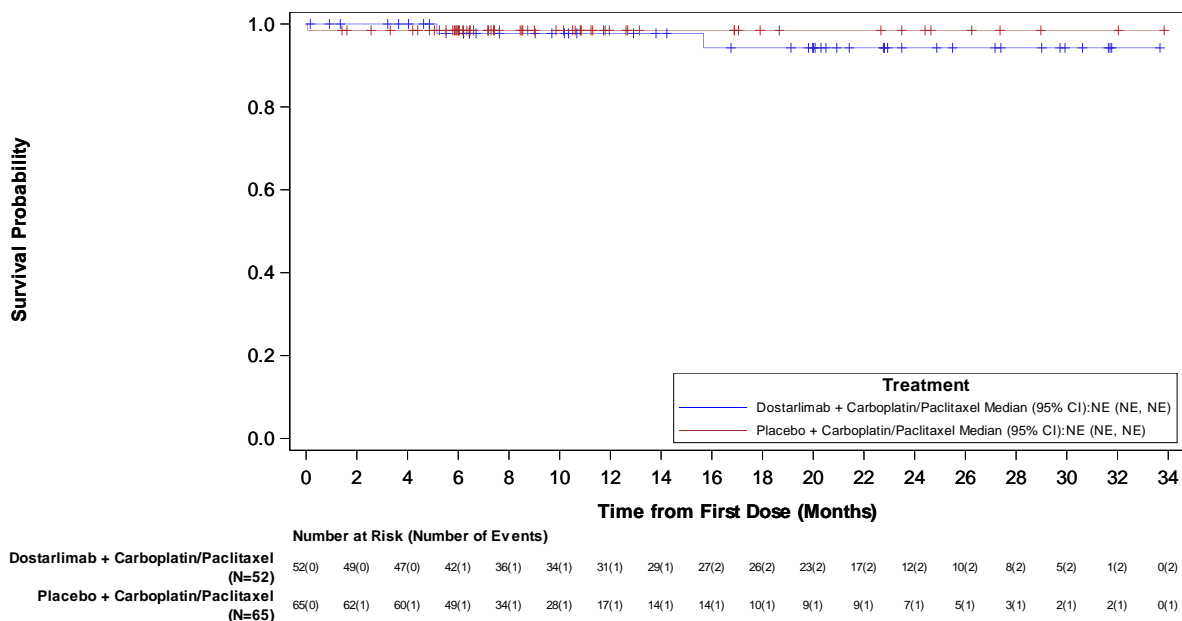


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.1.4.1.4 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

##### Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie

Tabelle 4-85 zeigt einen Überblick über immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, PT).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Hypersensitivität	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	1,27 [0,567; 2,850]	0,5617
Nicht-Hypersensitivität	52	33 (63,5)	5,2 [2,8; 9,9]	65	16 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	<b>2,80</b> [ <b>1,519; 5,144</b> ]	<b>0,0006</b>
Muskel-Skelett-Erkrankungen <sup>g</sup>	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,322; 2,280]	0,7559
Endokrinopathie <sup>g</sup>	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	<b>4,50</b> [ <b>1,247; 16,235</b> ]	<b>0,0125</b>

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>g</sup>	52	13 (25,0)	NBB [29,3; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	<b>6,81</b> [1,506; 30,827]	<b>0,0039</b>
Leber- erkrankungen <sup>g</sup>	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Gastrointestinal- bereich <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	0,62 [0,056; 6,967]	0,6992
Pankreatitis <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.9302 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie***

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses nach Kategorie zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, Nachteile in drei Kategorien.

Statistisch signifikante Nachteile wurden für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,80 [1,519; 5,144]; p = 0,0006) sowie für

die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Endokrinopathie“ (HR [95 %-KI]: 4,50 [1,247; 16,235];  $p = 0,0125$ ) und „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 6,81 [1,506; 30,827];  $p = 0,0039$ ) beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse nach Kategorie, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind Abbildung 4-168 bis Abbildung 4-170 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

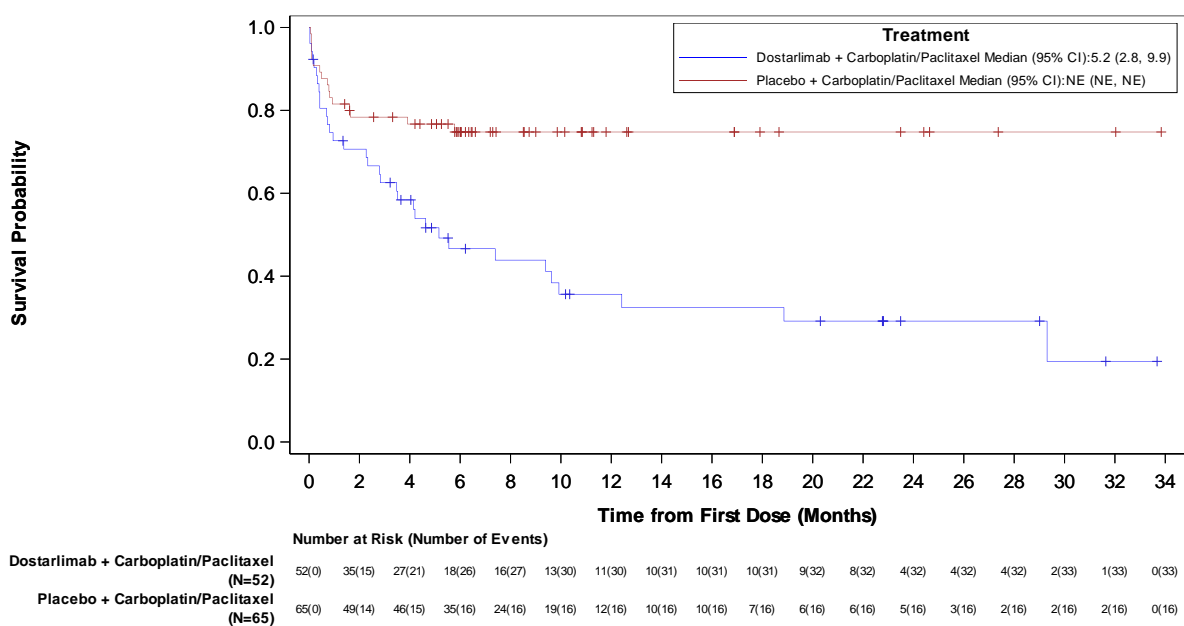


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

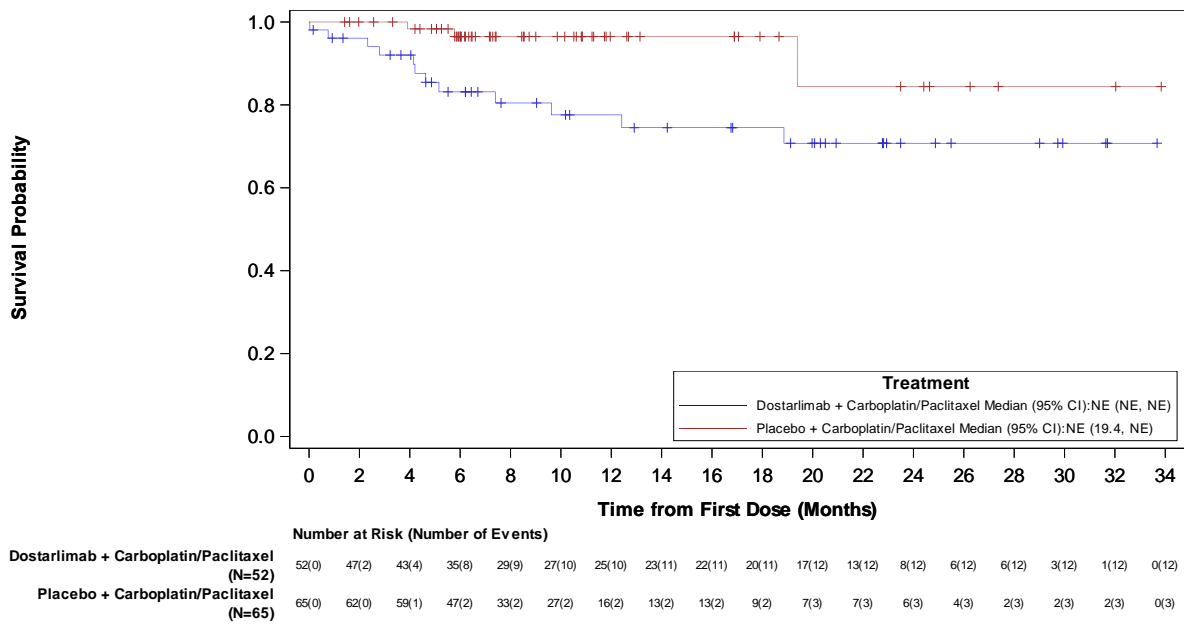


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Endokrinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

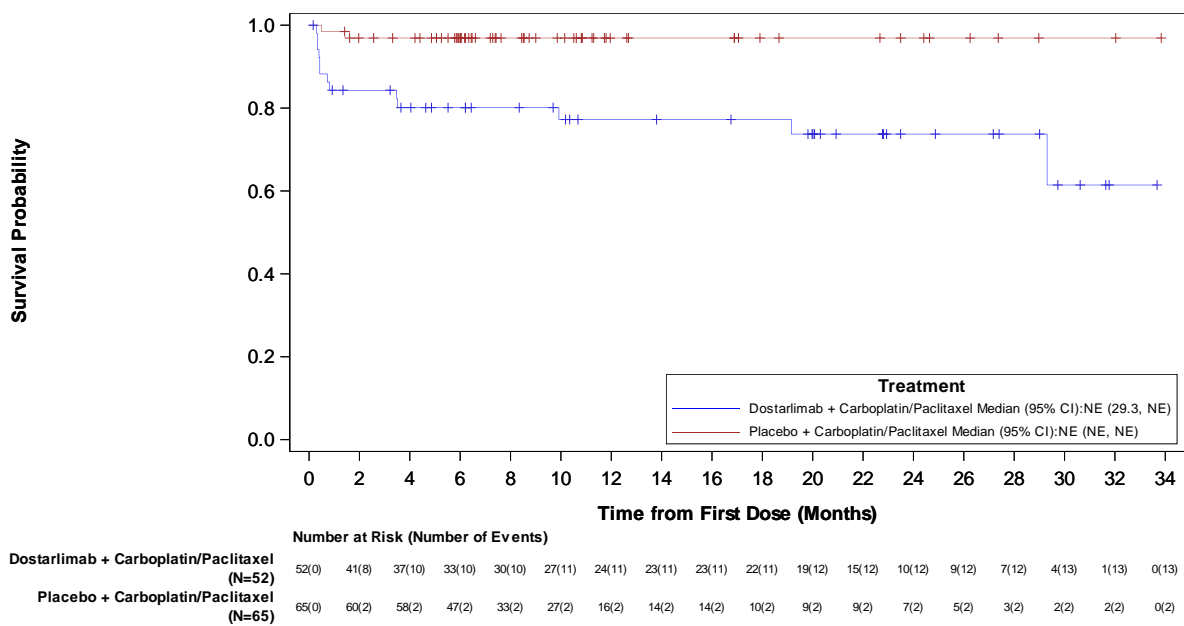


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie**

Tabelle 4-86 zeigt einen Überblick über immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Hypersensitivität	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	12 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	1,27 [0,567; 2,850]	0,5617
Nicht-Hyper- sensitivität	52	30 (57,7)	7,4 [2,8; 18,9]	65	16 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	<b>2,38</b> <b>[1,278; 4,415]</b>	<b>0,0049</b>
Muskel-Skelett- Erkrankungen <sup>g</sup>	52	7 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	65	10 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,321; 2,273]	0,7517
Endokrino- pathie <sup>g</sup>	52	11 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	65	3 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	<b>3,97</b> <b>[1,082; 14,558]</b>	<b>0,0259</b>
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>g</sup>	52	10 (19,2)	NBB [29,3; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	<b>4,75</b> <b>[1,004; 22,495]</b>	<b>0,0303</b>
Leber- erkrankungen <sup>g</sup>	52	6 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Gastrointestinal- bereich <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	2 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.9902 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie***

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, Nachteile in drei Kategorien.

Statistisch signifikante Nachteile wurden für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,278; 4,415]; p = 0,0049) sowie für die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Endokrinopathie“ (HR [95 %-KI]: 3,97 [1,082; 14,558]; p = 0,0259) und „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 4,75 [1,004; 22,495]; p = 0,0303) beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind Abbildung 4-171 bis Abbildung 4-173 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

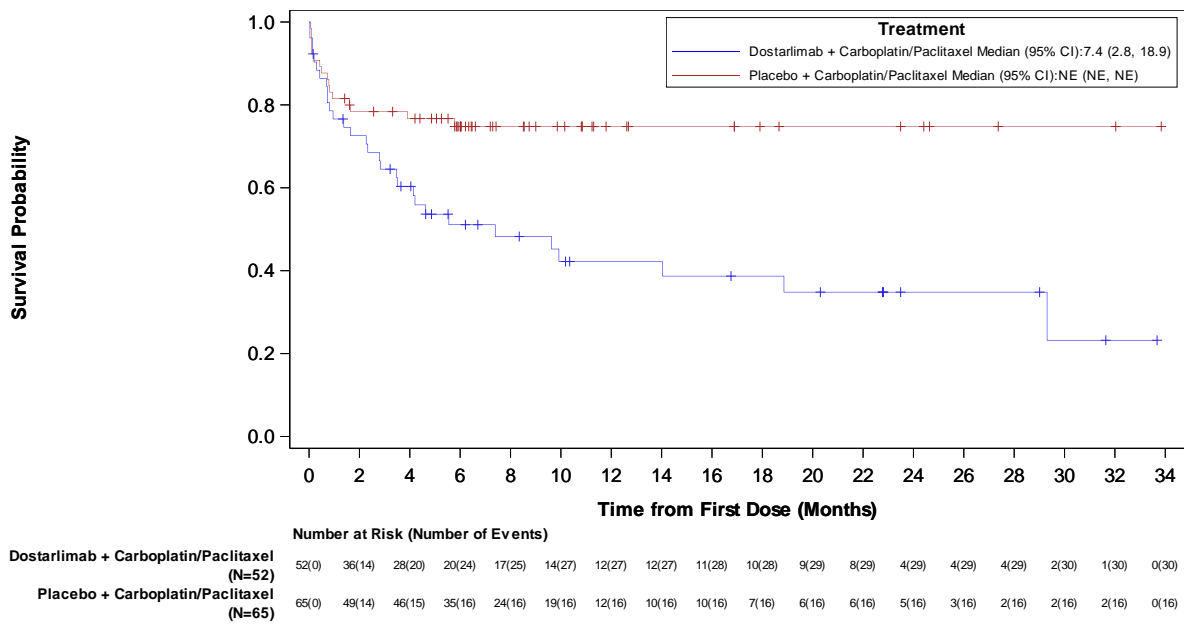


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

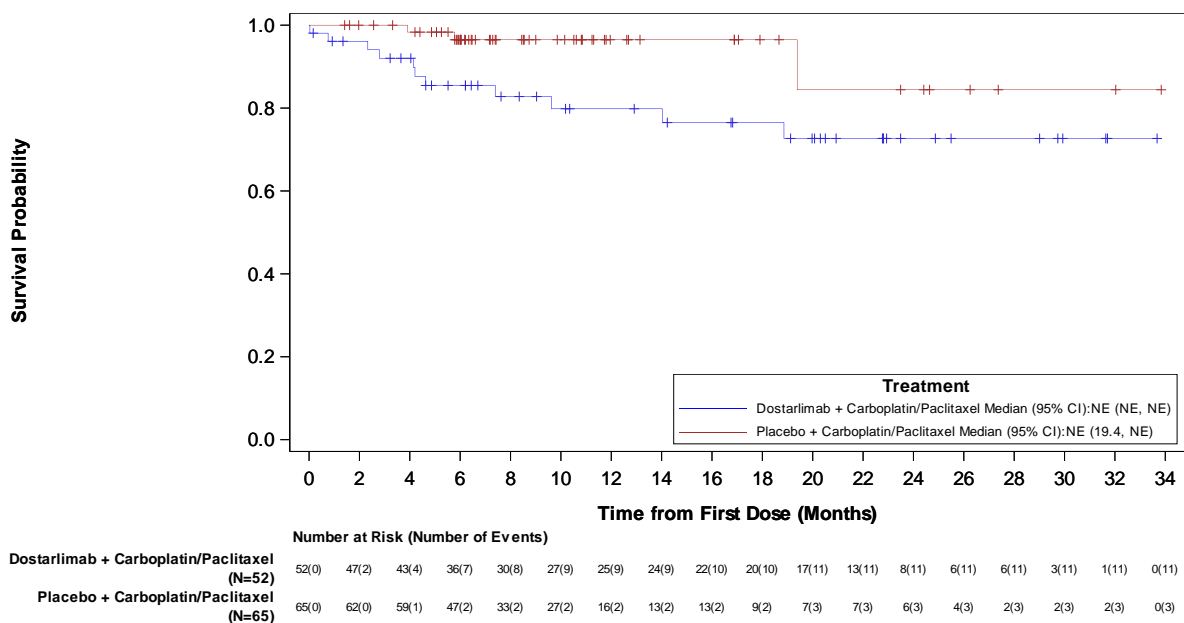


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Endokrinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

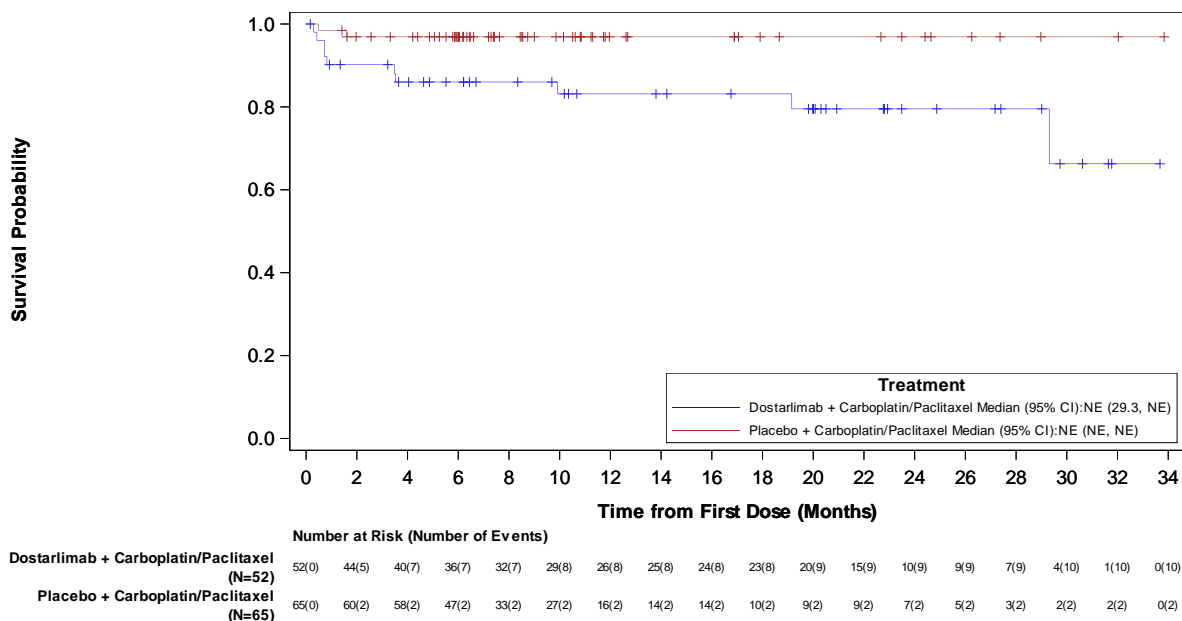


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie**

Tabelle 4-87 zeigt einen Überblick über schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Hypersensitivität	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nicht-Hypersensitivität	52	10 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>g</sup>	52	4 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Endokrino-pathie <sup>g</sup>	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB



Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Gastrointestinalbereich <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lebererkrankungen <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Muskel-Skelett-Erkrankungen <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augenerkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungenerkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.10502 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### **Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach Kategorie**

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Alle Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

**Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie**

Tabelle 4-88 zeigt einen Überblick über schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Hypersensitivität	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nicht-Hyper- sensitivität	52	2 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [0,134; 20,949]	0,6867
Endokrino- pathie <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Gastrointestinal- bereich <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	1 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis <sup>g</sup>	52	1 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Leber- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Muskel-Skelett- Erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungen- erkrankungen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>g</sup>	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.11102 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### **Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie**

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses nach Kategorie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Alle Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

#### **4.3.1.3.1.4.1.5 Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-89 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605]	0,6809

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
Infusionsbedingte unerwünschte (CTCAE-Grad ≤ 2)	52	12 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	65	13 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605]	0,6809
Schwere infusionsbedingte unerwünschte (CTCAE-Grad ≥ 3)	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	52	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	65	0 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem infusionsbedingten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.11702, Tabelle 3.12302, Tabelle 3.12902 und Tabelle 3.13502 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

### ***Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades***

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse konnten im Dostarlimab-Arm bei 23,1 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 20,0 % der Patientinnen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,535;2,605]; p = 0,6809).

### ***Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)***

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) konnten im Dostarlimab-Arm bei 23,1 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 20,0 % der Patientinnen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,535;2,605]; p = 0,6809).

### ***Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)***

Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) konnten in keinem Studienarm beobachtet werden.

**Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse**

Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse konnten in keinem Studienarm beobachtet werden.

In Abbildung 4-174 bis Abbildung 4-177 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse dargestellt.

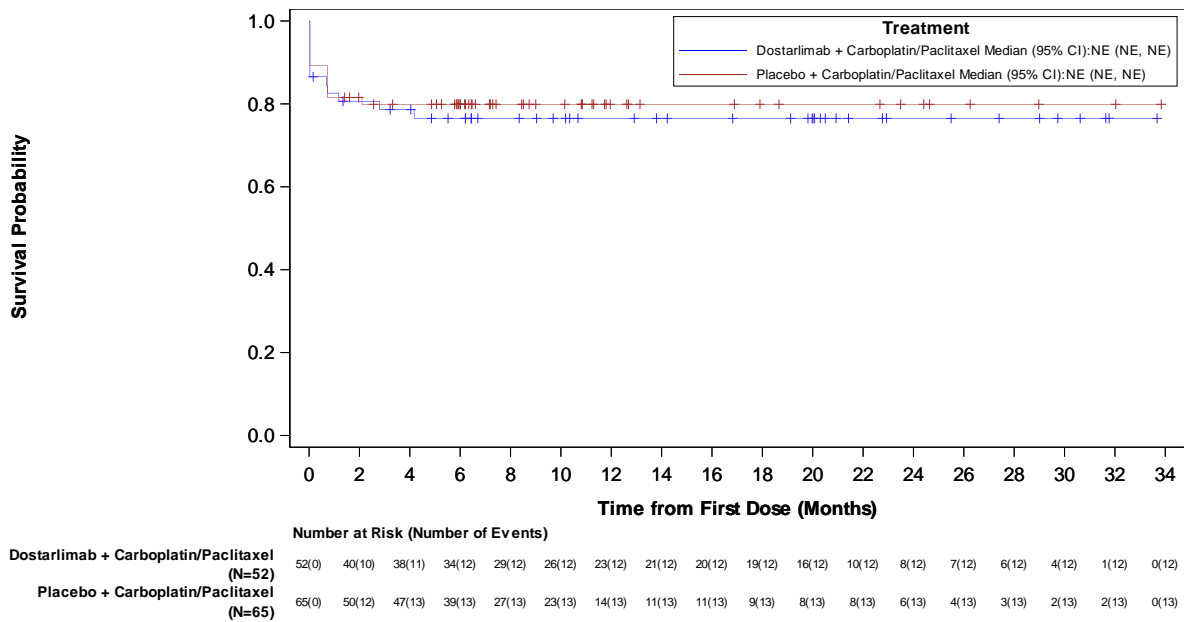


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

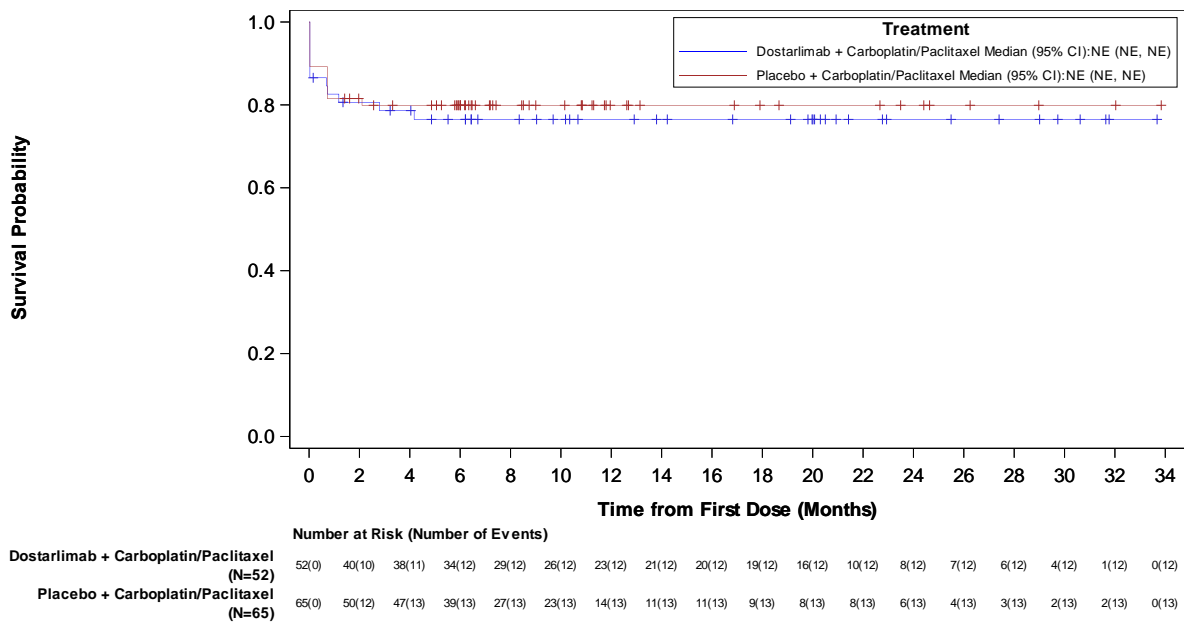


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

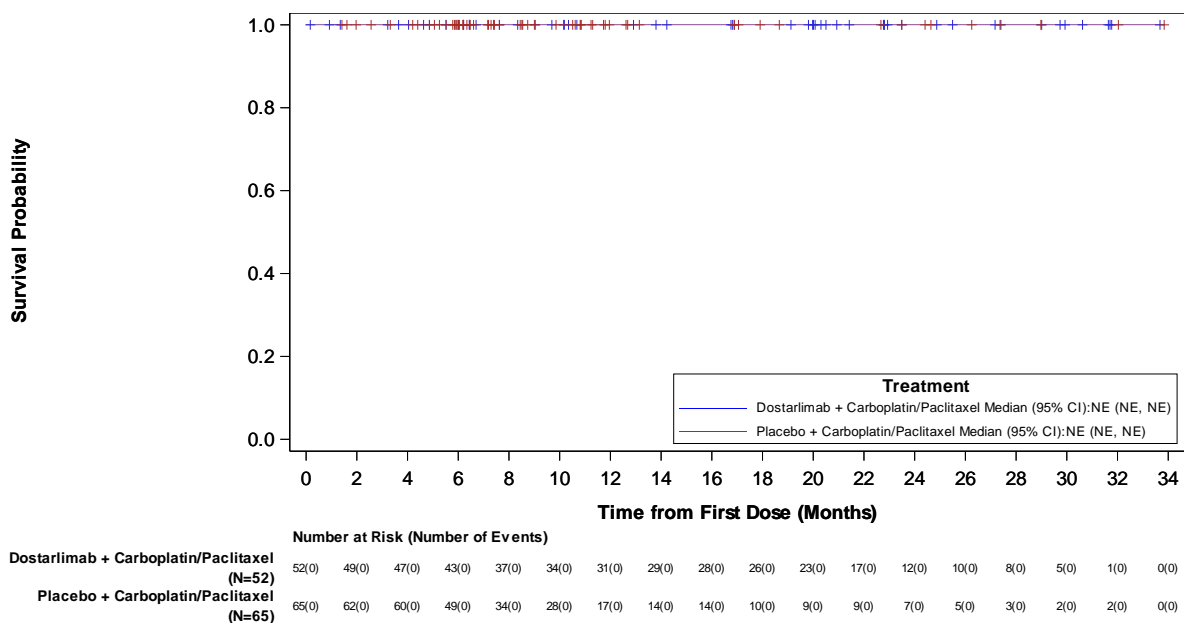


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

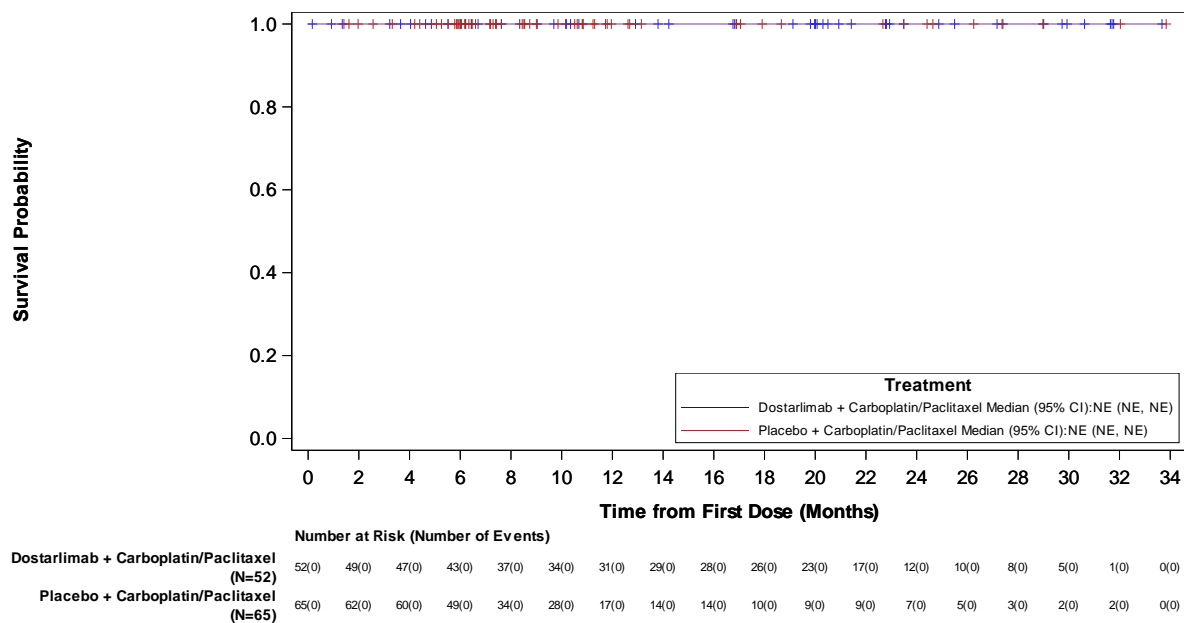


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden infusionsbedingten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Da nur eine RCT für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt



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

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

Für die Studie 213361 (RUBY) wurden für die primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ a priori geplante Subgruppenanalysen basierend auf dem Datenschnitt vom 28.09.2022 durchgeführt. Diese präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassten dabei folgende Merkmale:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch; andere)
- Region (Nordamerika; Europa; Westeuropa; Osteuropa)
- Histologie (endometrioid; andere)
- Vorangegangene externe Beckenbestrahlung (ja; nein) nach Source Data Verification-Klassifizierung
- Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) gemäß Source Data Verification-Klassifizierung
- Patientinnen mit “keiner Erkrankung“ zur Baseline

Zusätzlich wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 213361 (RUBY), die im Dossier dargestellt wurden, Subgruppenanalysen für folgende Merkmale posthoc durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa; Nordamerika)
- Krankheitsstatus (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) gemäß Source Data Verification-Klassifizierung

Eine Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geschlecht“ entfiel, da es sich beim Endometriumkarzinom um eine Erkrankung ausschließliche des weiblichen Geschlechts handelt.

Die posthoc Subgruppenanalysen wurden für die entsprechenden Hauptanalysen der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Prinzipiell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppen und einer hohen Anzahl an statistischen

Tests, die ohne eine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt werden, können auch zufällig Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  auftreten. Deshalb ist bei der Interpretation solcher Ergebnisse auch immer die biologische und klinische Plausibilität der Ergebnisse zu beachten.

Die Matrix zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-90 dargestellt. In Tabelle 4-91 sind die p-Werte der Interaktionstests aller posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die a priori geplanten Subgruppenanalysen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)) wurden keine p-Werte berechnet. Die Ergebnisse zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen werden ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 gezeigt.

Wenn sich bei den posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen ein p-Wert für den Interaktionstest von  $< 0,05$  ergab, wurden die Ergebnisse des betreffenden Endpunktes getrennt nach den Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2.3 detailliert berichtet. Subgruppenanalysen mit einem p-Wert  $\geq 0,05$  für den Interaktionstest finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Alter	Ethnie	Region	Histologie	Vorangegangene externe Beckenbestrahlung	Krankheits- status	Keine messbare Erkrankung
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●
<b>Morbidität</b>							
PFS (Prüfarzt)	●	●	●	●	●	●	●
PFS (BICR)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
PFS 2 (Prüfarzt)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
ORR (Prüfarzt, BICR)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
DCR (Prüfarzt, BICR)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
DOR (Prüfarzt, BICR)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EQ-5D-5L VAS	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>							
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.

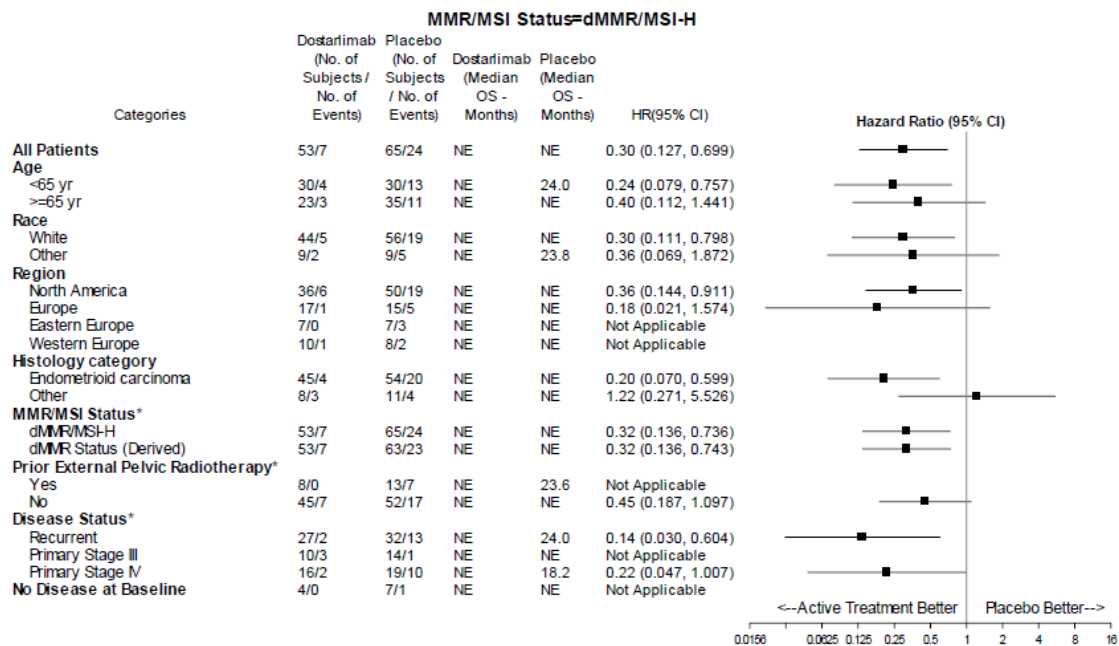
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: 213361 (RUBY)</b>	<b>Alter</b>	<b>Ethnie</b>	<b>Region</b>	<b>Histologie</b>	<b>Vorangegangene externe Beckenbestrahlung</b>	<b>Krankheitsstatus</b>	<b>Keine messbare Erkrankung</b>
Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\geq 3$ (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\leq 2$ (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\geq 3$ (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.

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

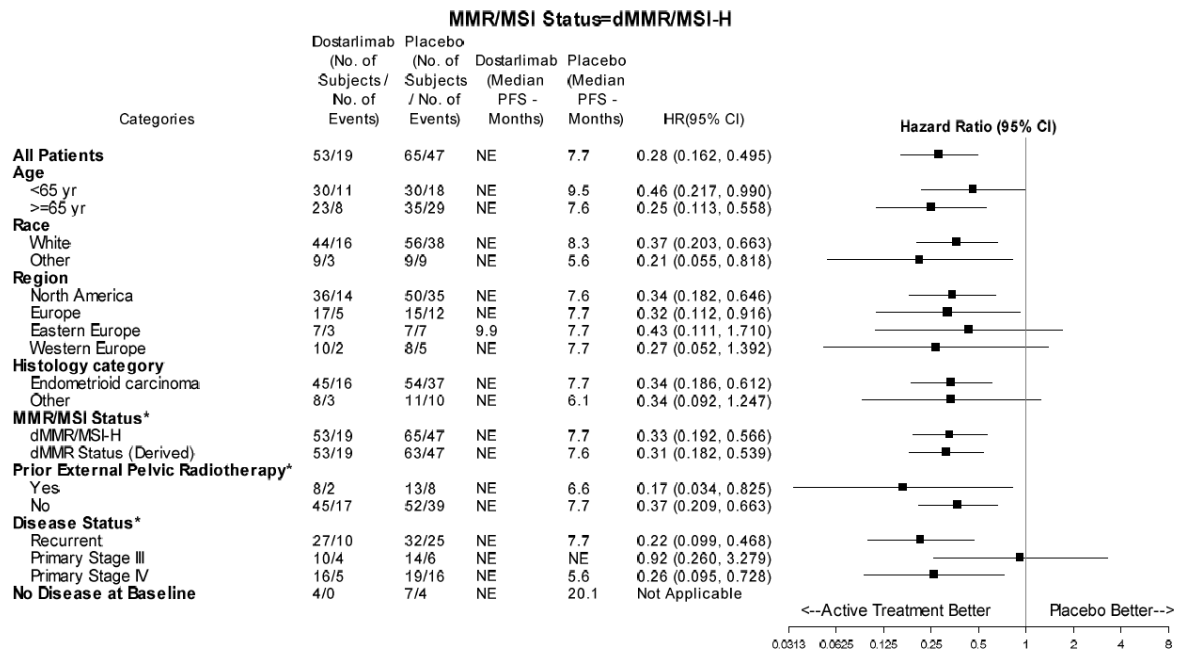
<b>Studie: 213361 (RUBY)</b>	<b>Alter</b>	<b>Ethnie</b>	<b>Region</b>	<b>Histologie</b>	<b>Vorangegangene externe Beckenbestrahlung</b>	<b>Krankheits- status</b>	<b>Keine messbare Erkrankung</b>
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\leq 2$ (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\geq 3$ (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.							
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für a priori geplante Subgruppenanalysen



\*Stand zur Baseline (elektronisches Case Report Form; eCRF); NE: nicht berechenbar  
 Berechnung des HR für alle Patientinnen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus; Berechnung des HR für alle nachstehenden Subgruppenanalysen basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Modell; HR wird als „Not Applicable“ für alle Subgruppenanalysen angegeben, in denen weniger als 5 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten oder kein Ereignis in einem Studienarm beobachtet werden konnte

Abbildung 4-178: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom)



\*Stand zur Baseline (elektronisches Case Report Form; eCRF); NE: nicht berechenbar  
 Berechnung des HR für alle Patientinnen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus; Berechnung des HR für alle nachstehenden Subgruppenanalysen basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Modell; HR wird als „Not Applicable“ für alle Subgruppenanalysen angegeben, in denen weniger als 5 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten oder kein Ereignis in einem Studienarm beobachtet werden konnte

Abbildung 4-179: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori definierten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ (Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom)

**4.3.1.3.2.2 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen**

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

Tabelle 4-91: Übersicht über die p-Werte der posthoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 213361 (RUBY)

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	p = 0,4415	p = 0,3156	<b>p = 0,0292*</b>
<b>Morbidität</b>			
PFS (Prüfarzt)	p = 0,8970	p = 0,6397	p = 0,1922
PFS (BICR)	p = 0,7257	p = 0,5825	<b>p = 0,0260*</b>
PFS2 (Prüfarzt)	p = 0,3292	p = 0,3160	p = 0,0532
ORR (Prüfarzt)	p = 0,2677	p = 0,9739	p = 0,1096
ORR (BICR)	p = 0,0878	p = 0,9547	p = 0,2816
DCR (Prüfarzt)	p = 0,8055	p = 0,4680	p = 0,0988
DCR (BICR)	p = 0,3273	p = 0,6858	<b>p = 0,0319*</b>
DOR (Prüfarzt)	p = 0,4822	p = 0,6885	p = 0,5932
DOR (BICR)	p = 0,6289	p = 0,7526	p = 0,4338
<b><i>EQ-5D-5L VAS</i></b>			
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5567	<b>p = 0,0268*</b>	p = 0,6503
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9994	p = 0,3220	p = 0,9324
<b><i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</i></b>			
Erschöpfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7814	p = 0,7041	p = 0,4859



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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Erschöpfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9436	p = 0,4612	p = 0,7646
Übelkeit und Erbrechen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4276	p = 0,5158	p = 0,2902
Übelkeit und Erbrechen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4496	p = 0,9928	p = 0,5259
Schmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9734	p = 0,1856	p = 0,8297
Schmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4638	p = 0,9069	p = 0,9875
Dyspnoe: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,0515	p = 0,0574	p = 0,3605
Dyspnoe: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9185	<b>p = 0,0085*</b>	p = 0,6229
Schlaflosigkeit: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6300	p = 0,5601	p = 0,1907
Schlaflosigkeit: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,7540	p = 0,5170	p = 0,2082
Appetitverlust: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5469	p = 0,2649	p = 0,5897
Appetitverlust: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5339	p = 0,2727	p = 0,3348
Verstopfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,3381	p = 0,1115	p = 0,1174
Verstopfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,7080	p = 0,1145	<b>p = 0,0370*</b>
Diarrhö: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4483	p = 0,2022	p = 0,2130
Diarrhö: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4414	p = 0,8911	p = 0,9996
Finanzielle Schwierigkeiten: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,8605	p = 0,5902	<b>p = 0,0455*</b>
Finanzielle Schwierigkeiten: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1405	p = 0,9476	p = 0,1076
<b>EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen)</b>			
Lymphödem: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,3100	p = 0,0852	p = 0,6910
Lymphödem: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,8094	p = 0,1386	p = 0,9352
Urologische Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7106	p = 0,6011	p = 0,3947

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Urologische Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5796	p = 0,1222	p = 0,2704
Gastrointestinale Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6494	p = 0,5700	p = 0,1945
Gastrointestinale Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9525	p = 0,6977	p = 0,9931
Eingeschränkte Körperwahrnehmung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5463	p = 0,3202	p = 0,8606
Eingeschränkte Körperwahrnehmung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3094	p = 0,0689	p = 0,4492
Rücken- und Beckenschmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7443	p = 0,3552	p = 0,7254
Rücken- und Beckenschmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,8950	p = 0,8861	p = 0,7105
Kribbel-/Taubheitsgefühl: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9140	p = 0,2738	<b>p = 0,0374*</b>
Kribbel-/Taubheitsgefühl: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,7235	n.d.	p = 0,6466
Muskulärer Schmerz: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,3398	p = 0,4083	p = 0,2199
Muskulärer Schmerz: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4340	p = 0,5764	p = 0,1891
Haarausfall: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7001	p = 0,3704	p = 0,3197
Geschmacksveränderung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,2803	p = 0,1419	p = 0,5031
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</i>			
Globaler Gesundheitsstatus: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6848	p = 0,3747	p = 0,2349
Globaler Gesundheitsstatus: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,0914	<b>p = 0,0496*</b>	p = 0,5818
Körperliche Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9004	p = 0,0609	p = 0,8092
Körperliche Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9643	<b>p = 0,0293*</b>	p = 0,9573
Rollenfunktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9015	p = 0,2171	p = 0,9442
Rollenfunktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,6023	p = 0,4374	p = 0,9248

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Emotionale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7809	p = 0,4693	p = 0,9888
Emotionale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3750	p = 0,2466	p = 0,8076
Kognitive Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,1014	p = 0,8410	p = 0,9189
Kognitive Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3220	p = 0,2740	p = 0,2602
Soziale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9824	p = 0,7856	p = 0,5303
Soziale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4671	p = 0,5759	p = 0,5894
<b>EORTC QLQ-EN24 (Funktionskalen)</b>			
Sexuelles Interesse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,0639	p = 0,5984	p = 0,5428
Sexuelles Interesse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,2403	p = 0,1921	p = 0,5565
Sexuelle Aktivität: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	n.d.	n.d.	p = 1,0000
Sexuelle Aktivität: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5438	p = 0,7499	p = 0,4876
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>			
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse	p = 0,3357	p = 0,3386	p = 0,2526
Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad $\geq 3$	p = 0,5524	p = 0,8480	<b>p = 0,0132*</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p = 0,8830	p = 0,9277	p = 0,1828
Nicht-tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p = 0,9198	p = 0,9308	p = 0,3147
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	p = 0,4407	p = 0,5050	n.d.
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>c</sup></b>			
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	p = 0,9461	p = 0,6020	p = 0,8279
PT: Schwindelgefühl	n.d.	p = 0,9953	n.d.

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
PT: Dyspnoe	p = 0,2034	p = 0,2261	p = 0,1603
PT: Harnwegsinfektion	p = 0,9922	p = 0,9109	p = 0,8707
<b>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</b>			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	p = 0,3328	p = 0,9032	p = 0,8896
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≤ 2	p = 0,3745	p = 0,9935	p = 0,8983
<b>Immunvermittelte unerwünschter Ereignisse nach Kategorie</b>			
Kategorie: Nicht-Hypersensitivität	p = 0,5935	p = 0,8629	p = 0,7421
Kategorie: Hypersensitivität	p = 0,3400	p = 0,8451	p = 0,9523
Kategorie: Muskel-Skelett-Erkrankungen	n.d.	p = 0,6337	n.d.
Kategorie: Endokrinopathie	p = 0,9951	p = 0,9309	n.d.
Kategorie: Unerwünschte Hautreaktionen	n.d.	p = 0,3067	n.d.
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≤ 2 nach Kategorie</b>			
Kategorie: Nicht-Hypersensitivität	p = 0,6690	p = 0,8477	p = 0,7286
Kategorie: Hypersensitivität	p = 0,3400	p = 0,8451	p = 0,9523
Kategorie: Muskel-Skelett-Erkrankungen	n. d.	p = 0,6311	n.d.
Kategorie: Endokrinopathie	p = 0,9951	p = 0,8245	n.d.
<b>Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse</b>			
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	p = 0,4133	p = 0,7565	p = 0,9336
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≤ 2	p = 0,4133	p = 0,7565	p = 0,9336
Statistisch signifikante Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 wurden in Fettdruck dargestellt und mit einem * gekennzeichnet.			
a: Datenschnitt vom 28.09.2022			

---

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

---

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt <sup>b</sup>	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen <sup>d</sup>		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
<p>b: Subgruppenanalysen für binäre und Time-to-Event-Endpunkte wurden nur für Subgruppen dargestellt, deren Kategorien jeweils mindestens 10 Patientinnen umfassten und in denen mindestens bei 10 Patientinnen ein Ereignis in mindestens einer Kategorie auftrat.</p> <p>c: Subgruppenanalysen wurden nur für SOC und PT durchgeführt, die in der gesamten SAS-Population durchgeführt wurden und für die ein Behandlungsunterschied mit einem p-Wert &lt; 0,05 in der gesamten SAS-Population für SOC und PT auftrat.</p> <p>d: Für Time-to-Event Analysen wurde der p-Wert des Interaktionsterms mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für binäre Endpunkte (betrifft nur ORR (Prüfarzt; BICR), DCR (Prüfarzt; BICR)) wurde der p-Wert des Interaktionsterms mittels nicht-adjustierter Poisson-Regression berechnet.</p>			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: ( <sup>34</sup> GSK, 2023; <sup>35</sup> GSK, 2023; <sup>36</sup> GSK, 2023)			

#### 4.3.1.3.2.3 Ergebnisse für posthoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

##### 4.3.1.3.2.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0292<sup>g</sup></b>								
<b>Primär FIGO- Stadium III</b>	10	3 (30,0)	NBB [2,4; NBB]	14	1 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	4,89 [0,508; 47,121]	0,1283
<b>Primär FIGO- Stadium IV</b>	16	2 (12,5)	NBB [NBB; NBB]	19	10 (52,6)	18,2 [11,6; NBB]	<b>0,22</b> <b>[0,047; 1,007]</b>	<b>0,0328</b>
<b>Rezidivierend</b>	27	2 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	32	13 (40,6)	24,0 [20,3; NBB]	<b>0,14</b> <b>[0,031; 0,619]</b>	<b>0,0025</b>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen:Tabelle 2.1402 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,047; 1,007]; p = 0,0328) sowie für Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,031; 0,619]; p = 0,0025), der auch für die gesamte ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden konnte (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,127; 0,699]; p = 0,0033). Zu beobachtende Diskrepanzen zwischen Konfidenzintervall und p-Wert sind auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen. Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 4,89 [0,508; 47,121]; p = 0,1283) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Da keine entgegengesetzt gerichteten Effekte vorliegen, wird die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens eingestuft.

Abbildung 4-180 bis Abbildung 4-182 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

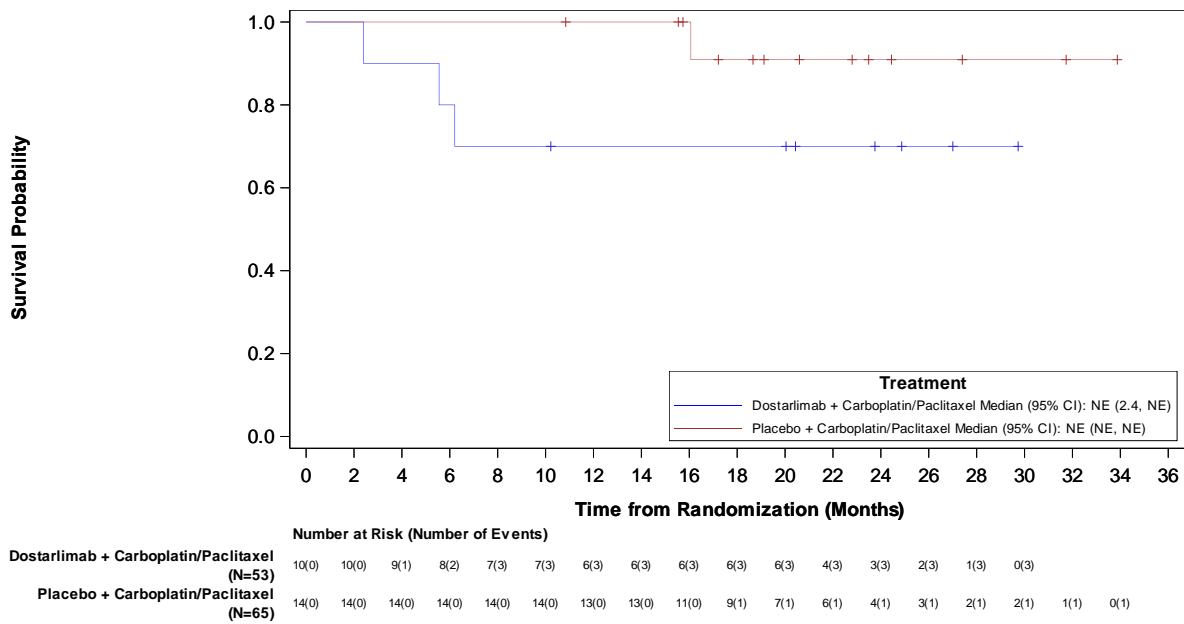


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

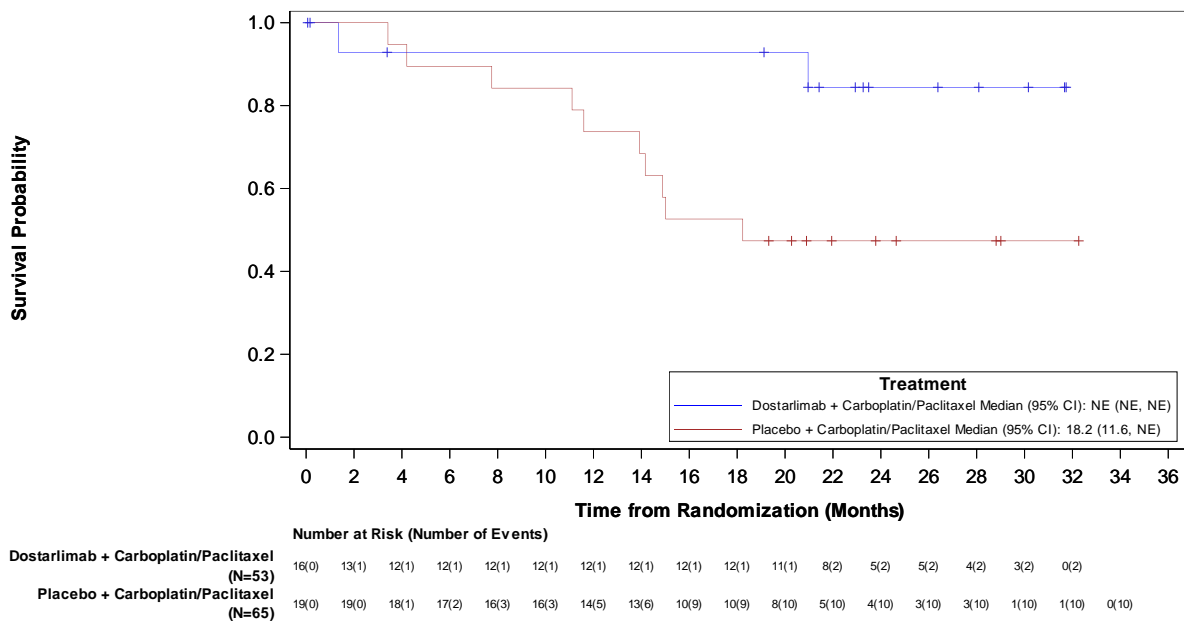


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



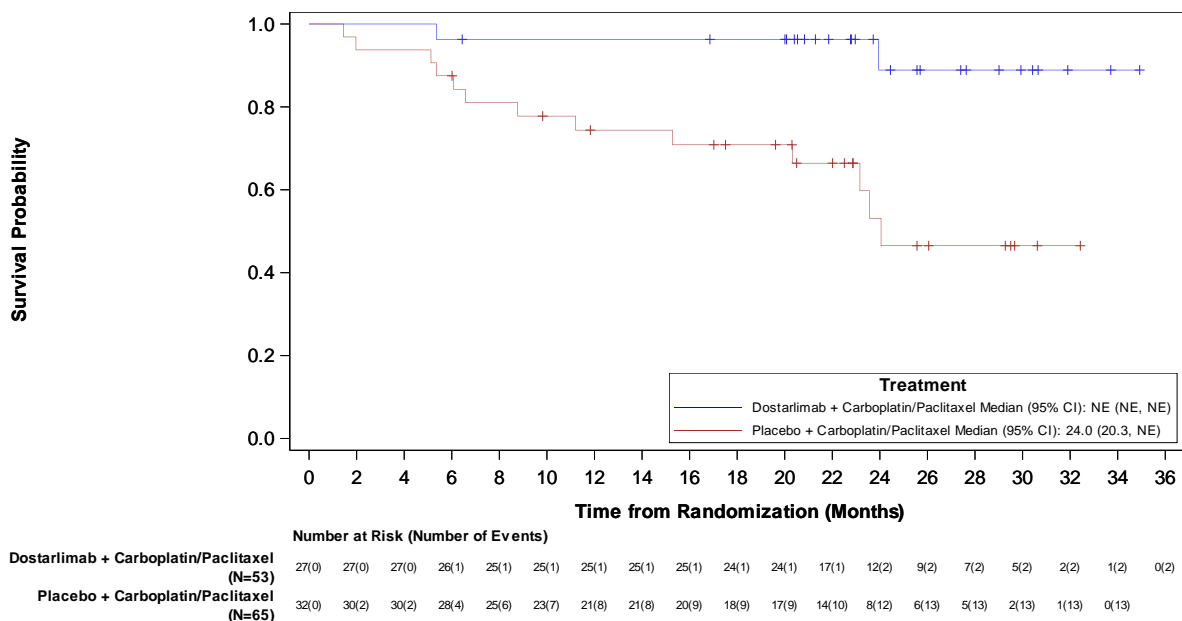


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.1.3.2.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT**

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup>	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP		
	Subgruppe	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: <math>p = 0,0260^g</math></b>									
Primär FIGO-Stadium III	10	4 (40,0)	NBB [1,2; NBB]	14	3 (21,4)	NBB [9,6; NBB]	2,21 [0,493; 9,882]	0,2951	
Primär FIGO-Stadium IV	16	4 (25,0)	NBB [6,9; NBB]	19	12 (63,2)	7,6 [4,4; 20,0]	<b>0,31 [0,097; 0,962]</b>	<b>0,0327</b>	
Rezidivierend	27	8 (29,6)	NBB [14,5; NBB]	32	22 (68,8)	7,6 [5,4; 9,5]	<b>0,20 [0,088; 0,470]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	

a: Datenschnitt vom 28.09.2022  
 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom  
 c: Patientinnen mit Progression oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat)  
 d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0402 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,097; 0,962]; p = 0,0327) sowie für Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,088; 0,470]; p < 0,0001), der auch für die gesamte ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR-/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,158; 0,543]; p < 0,0001). Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 2,21 [0,493; 9,882]; p = 0,2951) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Da keine entgegengesetzt gerichteten Effekte vorliegen, wird die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens eingestuft.

Abbildung 4-183 bis Abbildung 4-185 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

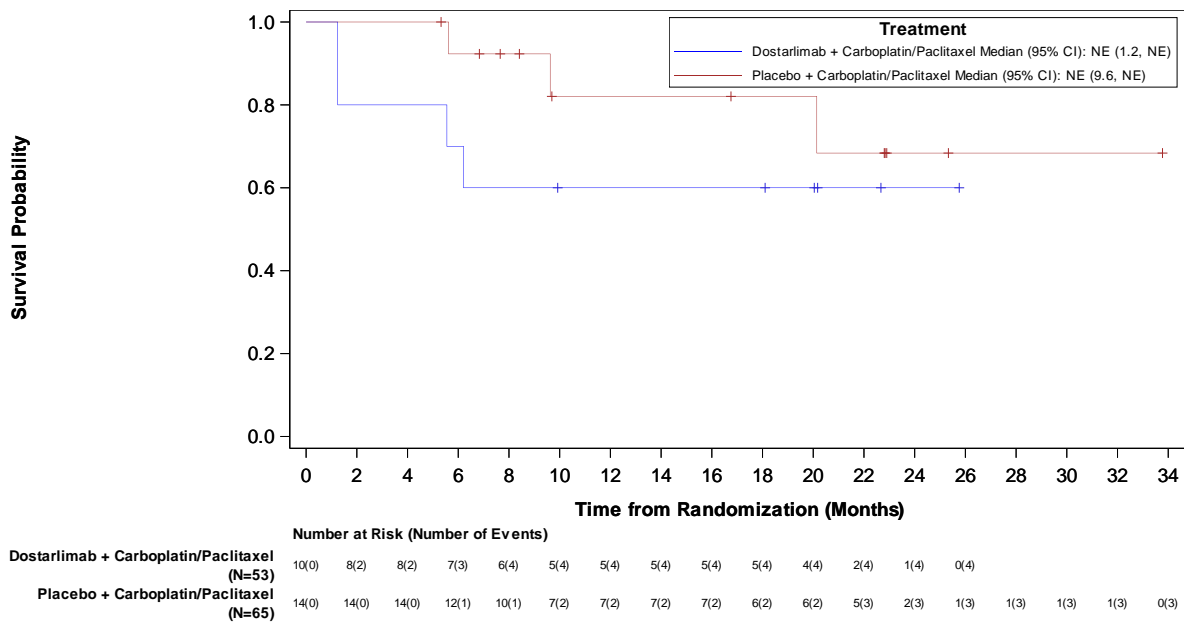


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

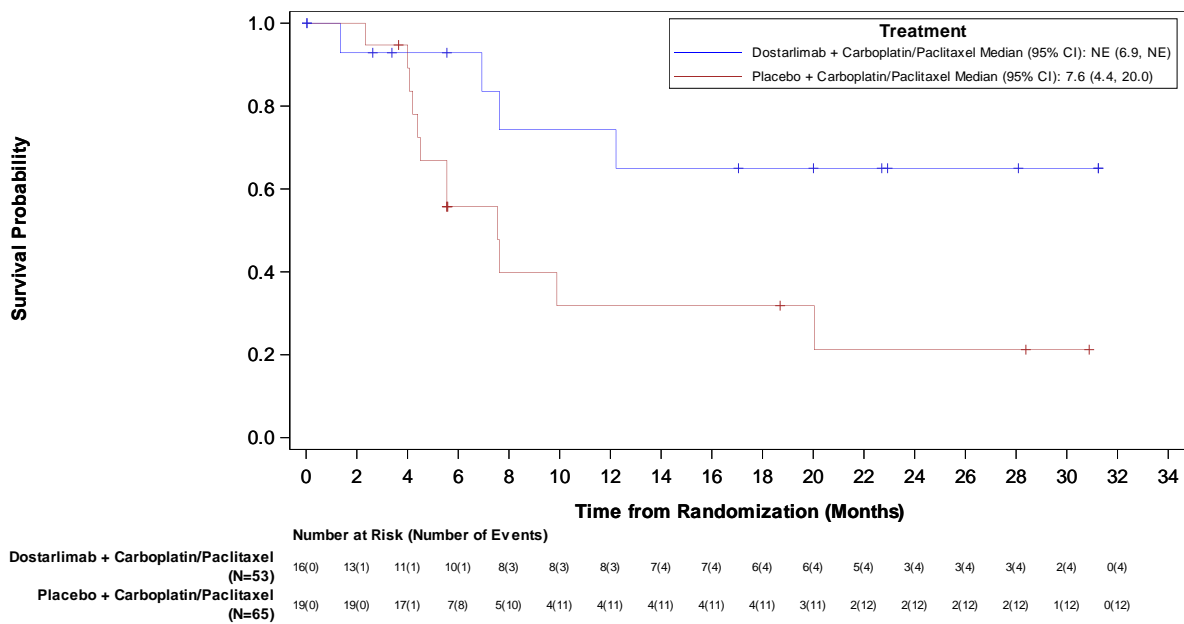


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

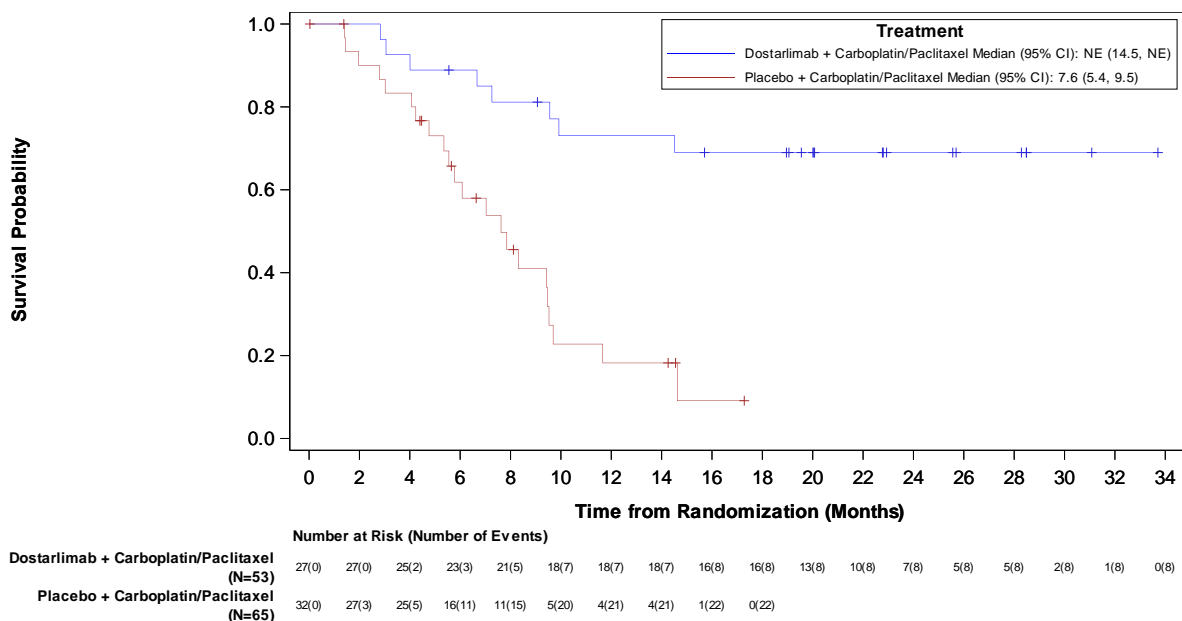


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch BICR)“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (Beurteilung durch BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP			
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	OR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RR <sup>e</sup> [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0319<sup>g</sup></b>								
Primär FIGO-Stadium III	10	8 (80,0)	14	14 (100,0)	69577,74 [0,000; > 9999]	1,25 [0,917; 1,704]	-0,20 [-0,448; 0,048]	0,1630
Primär FIGO-Stadium IV	16	13 (81,3)	19	18 (94,7)	4,15 [0,387; 44,549]	1,17 [0,901; 1,509]	-0,13 [-0,351; 0,081]	0,3120
Rezidivierend	27	27 (100,0)	32	28 (87,5)	0,00 [0,000; > 9999]	0,88 [0,768; 0,997]	0,13 [0,010; 0,240]	0,1176

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Patientinnen, die über mindestens 5 Wochen ein vollständiges oder partielles Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung zeigten

d: Nicht-adjustierte logistische Regression

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP			
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	OR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RR <sup>e</sup> [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
e: Nicht-adjustierte Poisson-Regression								
f: Fisher´s exakter Test								
g: p-Wert des Interaktionsterms einer nicht-adjustierten Poisson-Regression								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quelle: Tabelle 2.1902 ( <sup>34</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (Beurteilung durch BICR)“ zeigte sich weder für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IV noch für Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zu beobachtende Diskrepanzen zwischen Konfidenzintervall und p-Wert sind auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen. Auch für die gesamte ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,912; 1,140]; p = 0,7518). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

#### 4.3.1.3.2.3.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

##### EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit p < 0,05 für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0268<sup>g</sup></b>								
Nordamerika	36	11 (30,6)	NBB [19,1; NBB]	50	16 (32,0)	NBB [15,9; NBB]	0,87 [0,397; 1,898]	0,7226
Europa	17	3 (17,6)	NBB [7,3; NBB]	15	12 (80,0)	2,1 [0,8; 4,2]	<b>0,26</b> <b>[0,063; 1,042]</b>	<b>0,0458</b>
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um $\geq 15$ Punkte								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.6802 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen aus Europa (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,063; 1,042];  $p = 0,0458$ ). Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen. Für Patientinnen aus Nordamerika zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,397; 1,898];  $p = 0,7226$ ), was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,292; 1,082];  $p = 0,0799$ ). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-186 und Abbildung 4-187 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

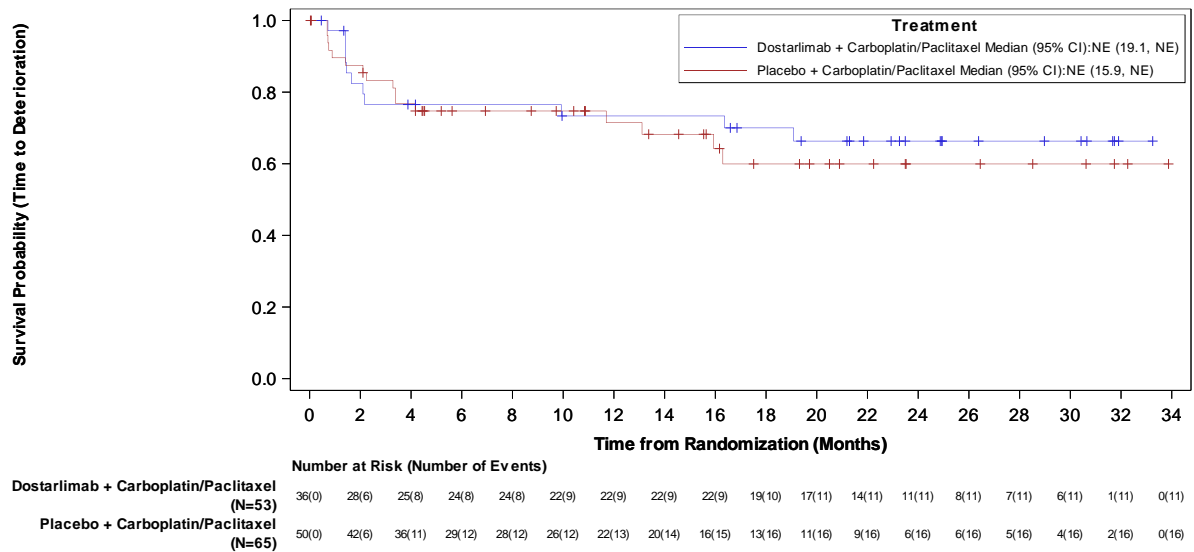


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

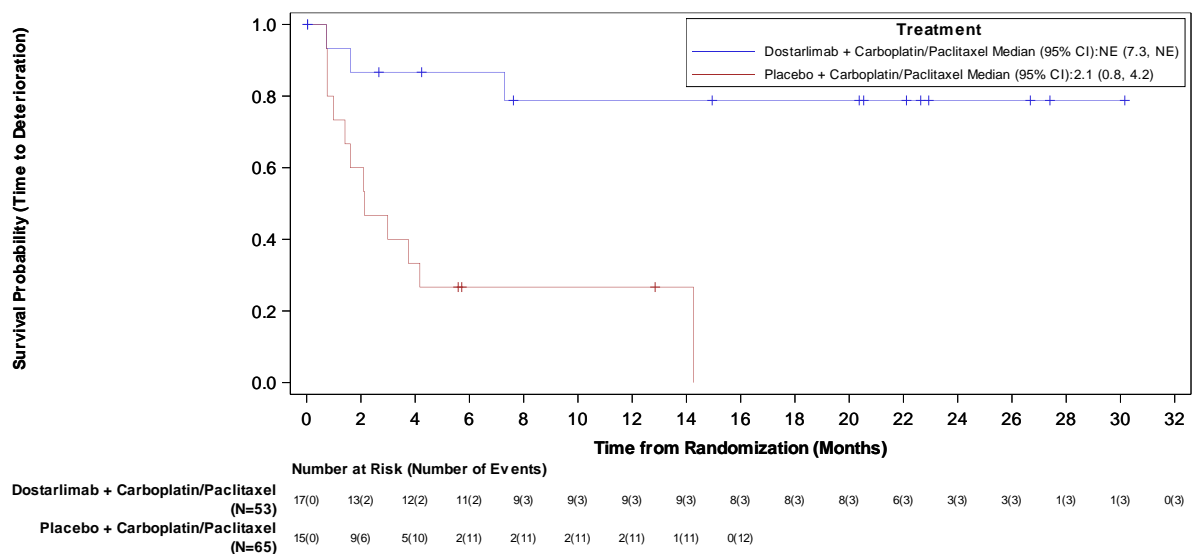


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**EORTC QLQ-C30: Dyspnoe – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung**

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: <math>p = 0,0085^g</math></b>								
Nordamerika	36	2 (5,6)	NBB [NBB; NBB]	50	13 (26,0)	NBB [NBB; NBB]	<b>6,71</b> [1,498; 30,032]	<b>0,0042</b>
Europa	17	7 (41,2)	NBB [0,8; NBB]	15	5 (33,3)	NBB [6,0; NBB]	0,53 [0,157; 1,792]	0,3018
a: Datenschnitt vom 28.09.2022 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4602 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen aus Nordamerika (HR [95 %-KI]: 6,71 [1,498; 30,032];  $p = 0,0042$ ). Für Patientinnen aus Europa zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,157; 1,792];  $p = 0,3018$ ), was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 1,74 [0,775; 3,889];  $p = 0,1735$ ). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-188 und Abbildung 4-189 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.



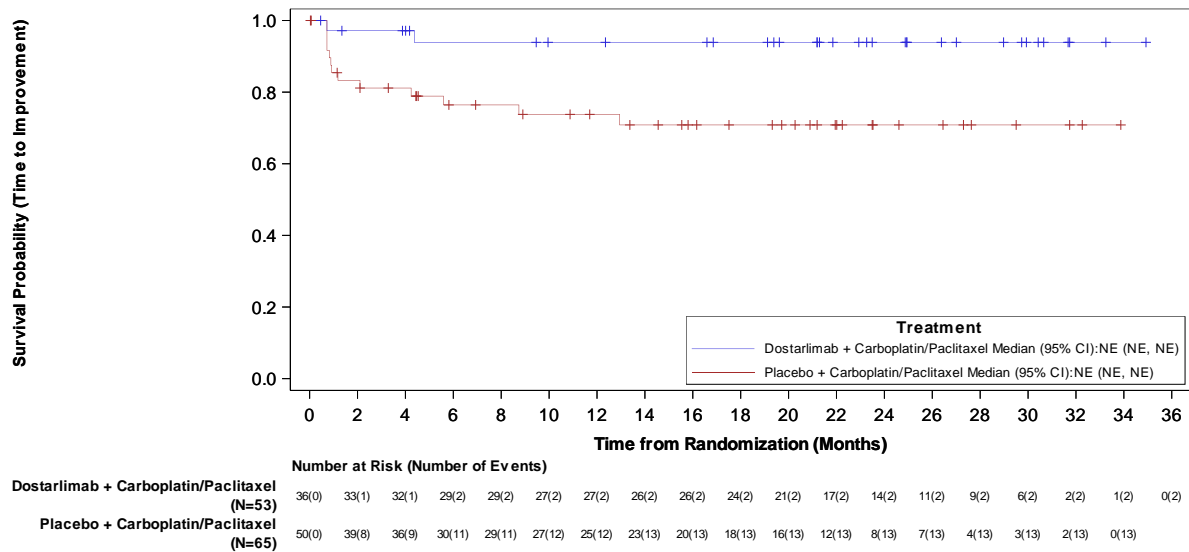


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

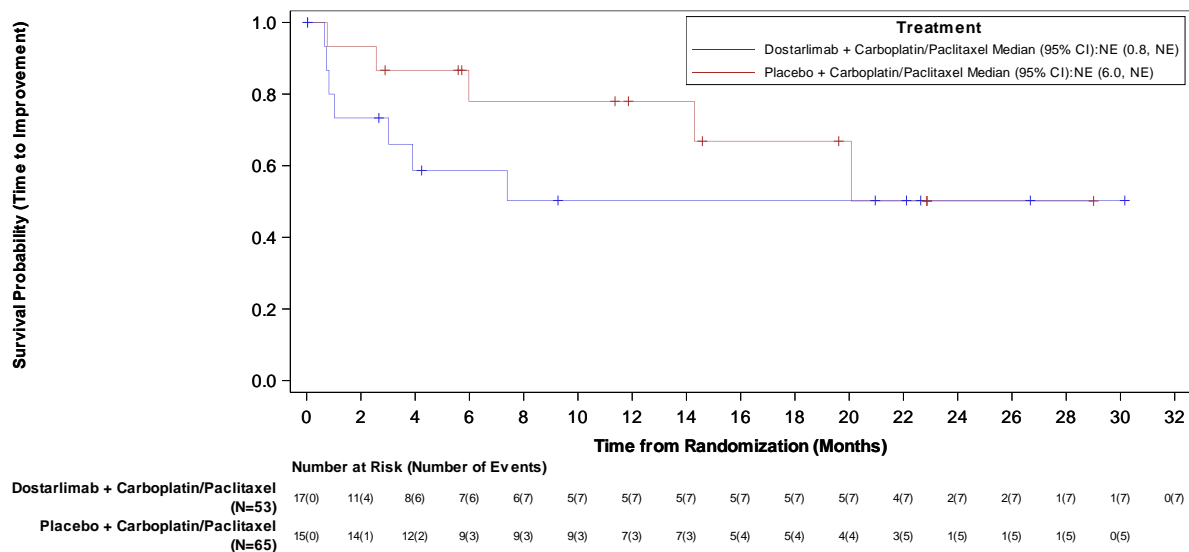


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**EORTC QLQ-C30: Verstopfung – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung**

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: <math>p = 0,0370^g</math></b>								
Primär FIGO-Stadium III	10	1 (10,0)	NBB [0,8; NBB]	14	8 (57,1)	2,1 [0,8; NBB]	<b>6,85</b> [0,855; 54,932]	<b>0,0336</b>
Primär FIGO-Stadium IV	16	7 (43,8)	3,1 [0,7; NBB]	19	5 (26,3)	NBB [4,2; NBB]	0,34 [0,107; 1,074]	0,0585
Rezidivierend	27	11 (40,7)	NBB [2,1; NBB]	32	10 (31,3)	NBB [4,2; NBB]	0,79 [0,334; 1,855]	0,5826
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4702 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 6,85 [0,855; 54,932];  $p = 0,0336$ ). Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen. Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,107; 1,074];  $p = 0,0585$ ) und einem rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,334; 1,855];  $p = 0,5826$ ) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,480; 1,632];  $p = 0,7108$ ). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-190 bis Abbildung 4-192 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

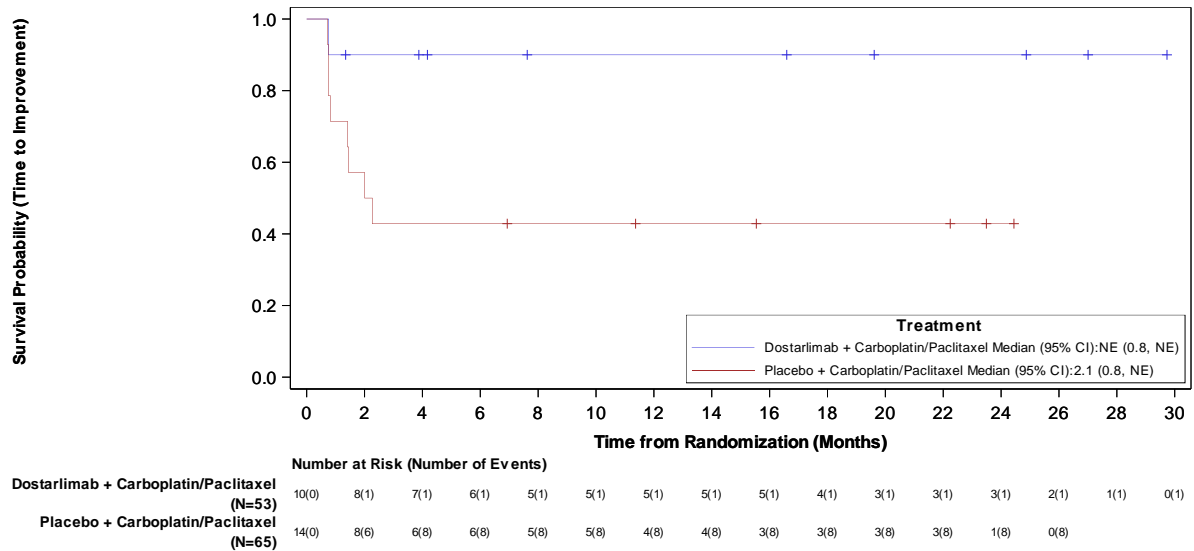


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

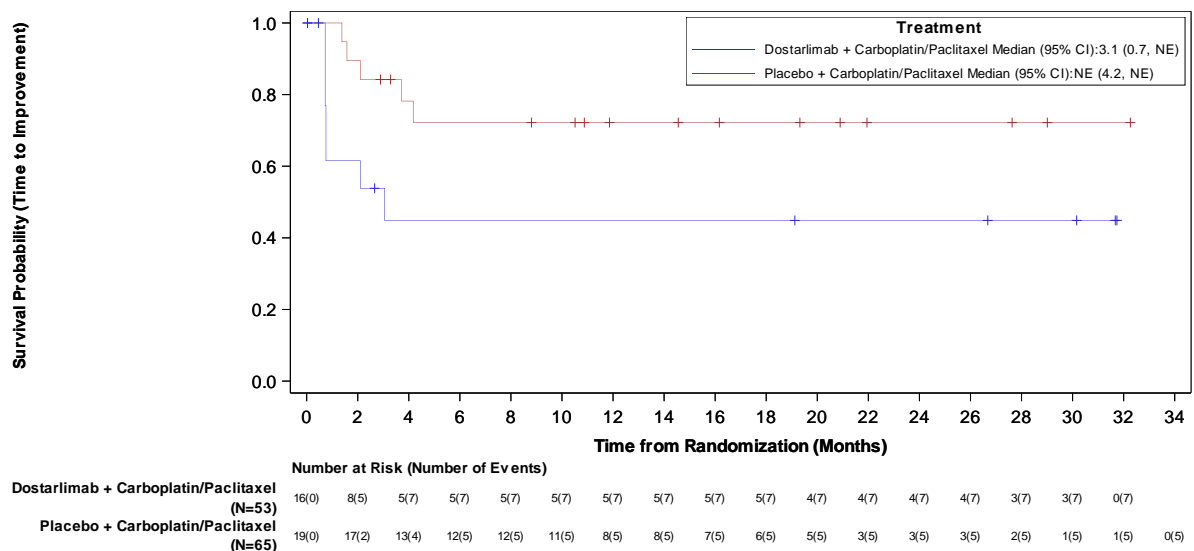


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

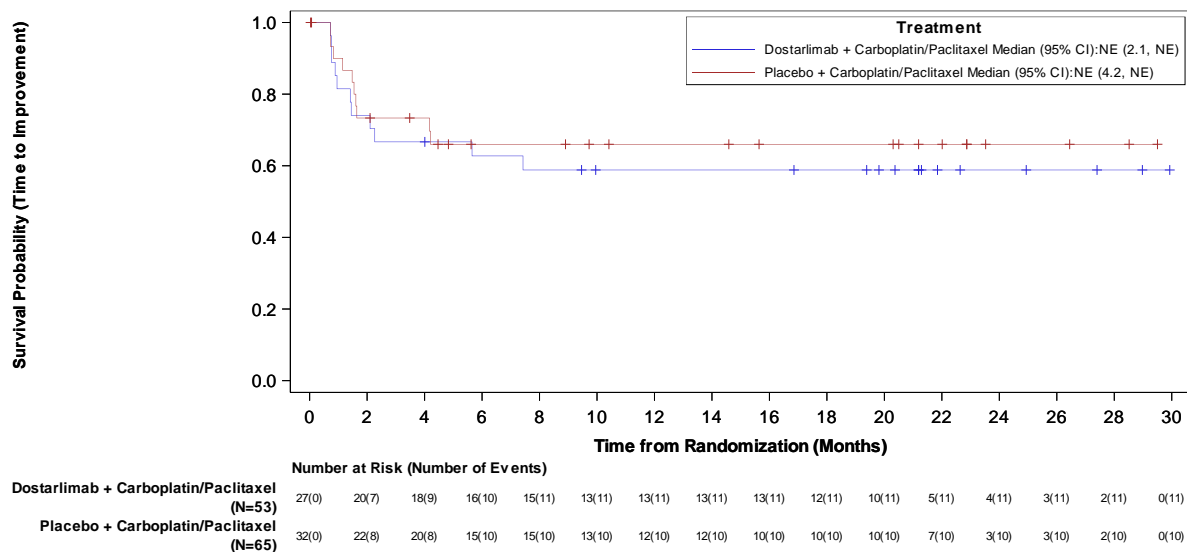


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Verstopfung“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: <math>p = 0,0455^g</math></b>								
Primär FIGO-Stadium III	10	6 (60,0)	7,6 [0,7; NBB]	14	4 (28,6)	NBB [3,0; NBB]	2,80 [0,778; 10,113]	0,1007
Primär FIGO-Stadium IV	16	3 (18,8)	NBB [21,0; NBB]	19	7 (36,8)	NBB [2,8; NBB]	0,46 [0,117; 1,840]	0,2638
Rezidivierend	27	8 (29,6)	NBB [11,6; NBB]	32	17 (53,1)	8,3 [2,9; NBB]	<b>0,44 [0,187; 1,028]</b>	<b>0,0495</b>

a: Datenschnitt vom 28.09.2022  
 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom  
 c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte  
 d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4702 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,187; 1,028]; p = 0,0495). Die Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen. Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 2,80 [0,778; 10,113]; p = 0,1007) und im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,117; 1,840]; p = 0,2638) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,378; 1,299]; p = 0,2538). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-193 bis Abbildung 4-195 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

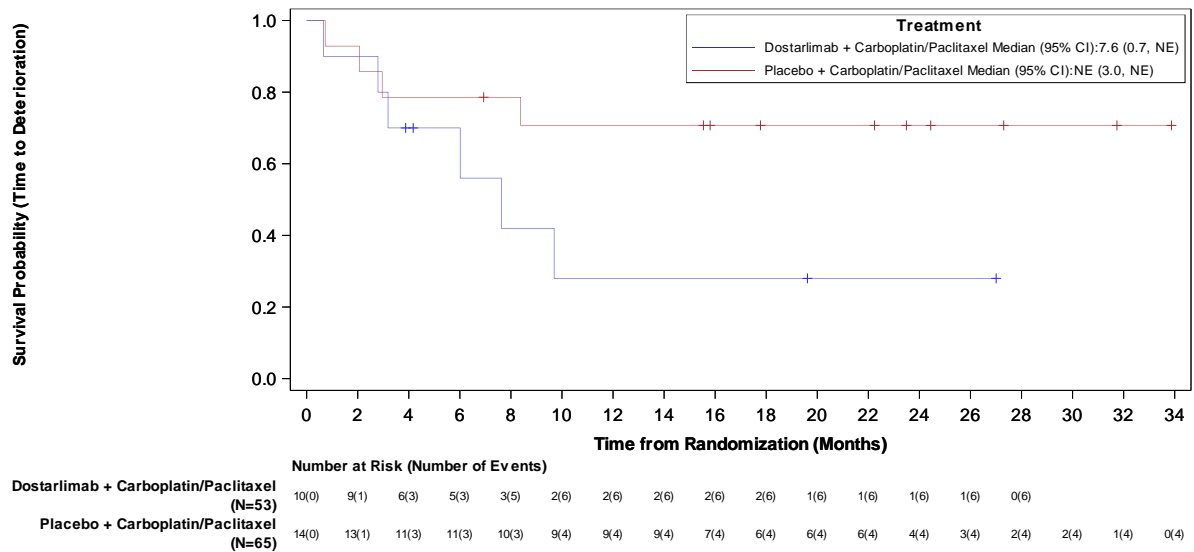


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

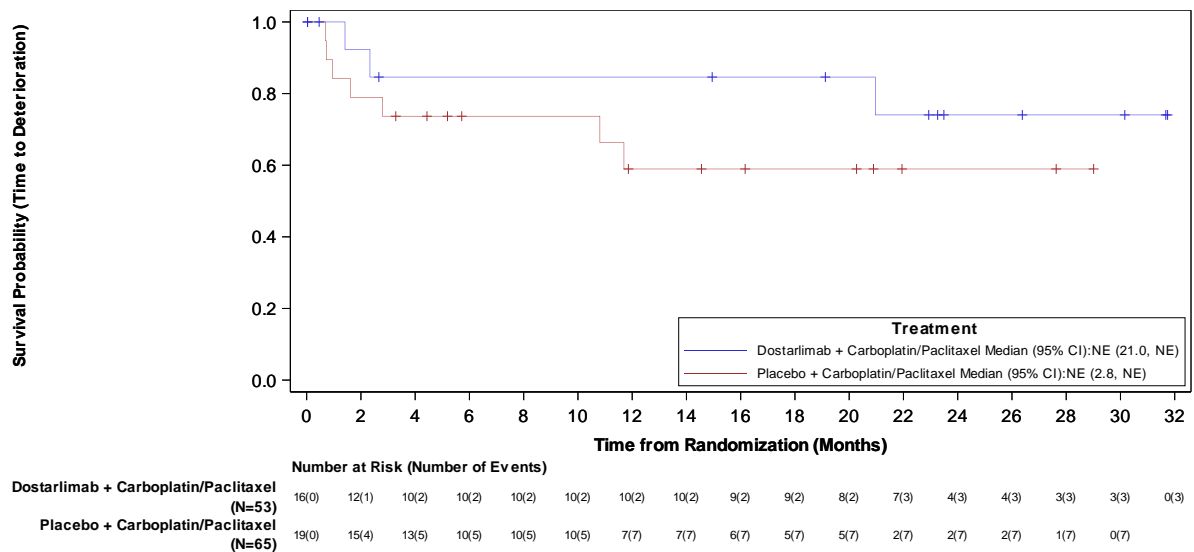


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

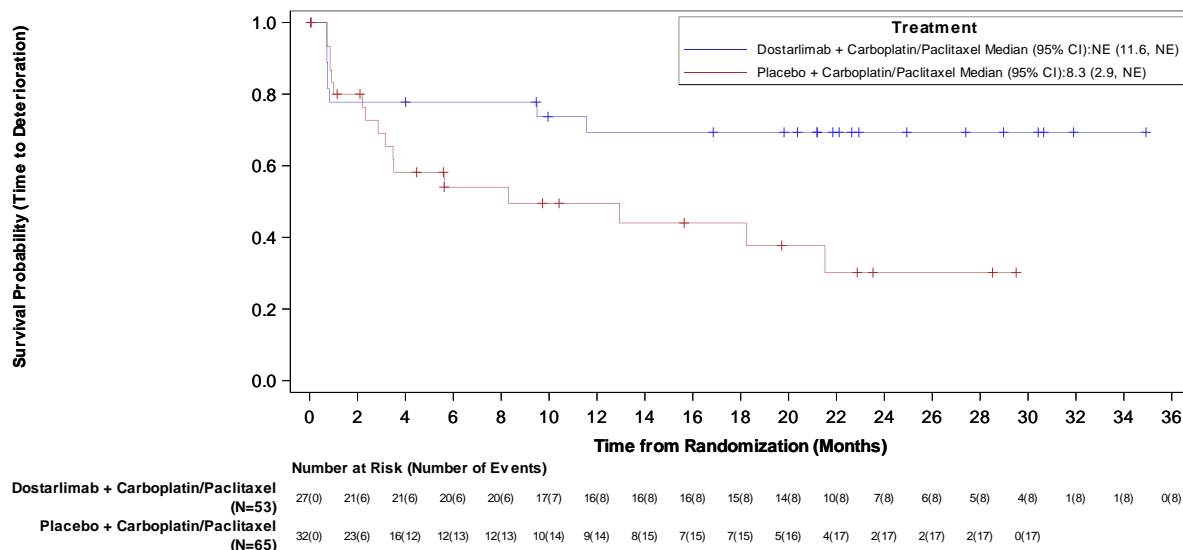


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung**

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0374<sup>g</sup></b>								
Primär FIGO-Stadium III	10	9 (90,0)	1,4 [0,7; 2,1]	14	12 (85,7)	1,2 [0,8; 2,1]	0,84 [0,354; 2,005]	0,6994
Primär FIGO-Stadium IV	16	11 (68,8)	3,5 [2,1; 6,1]	19	18 (94,7)	0,8 [0,7; 2,1]	<b>0,38 [0,175; 0,839]</b>	<b>0,0122</b>
Rezidivierend	27	25 (92,6)	1,0 [0,8; 2,1]	32	26 (81,3)	1,8 [1,4; 2,3]	1,35 [0,768; 2,361]	0,3168

a: Datenschnitt vom 28.09.2022

b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-EN24 um  $\geq 10$  Punkte

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.5802 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbeln-/Taubheitsgefühl (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,175; 0,839]; p = 0,0122). Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,354; 2,005]; p = 0,6994) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,768; 2,361]; p = 0,3168) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,584; 1,318]; p = 0,5092). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-196 bis Abbildung 4-198 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.



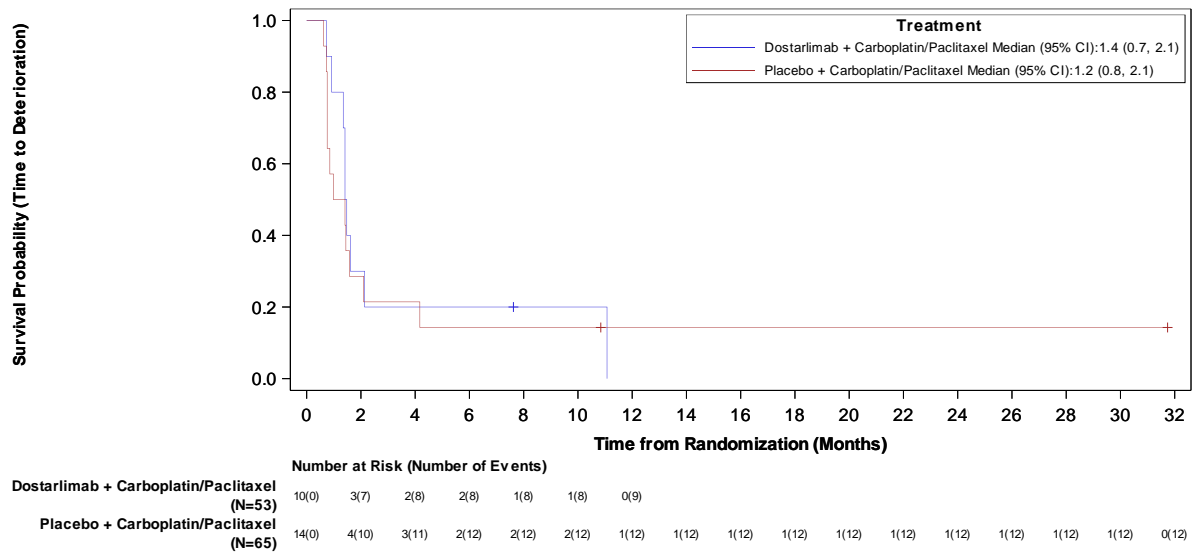


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

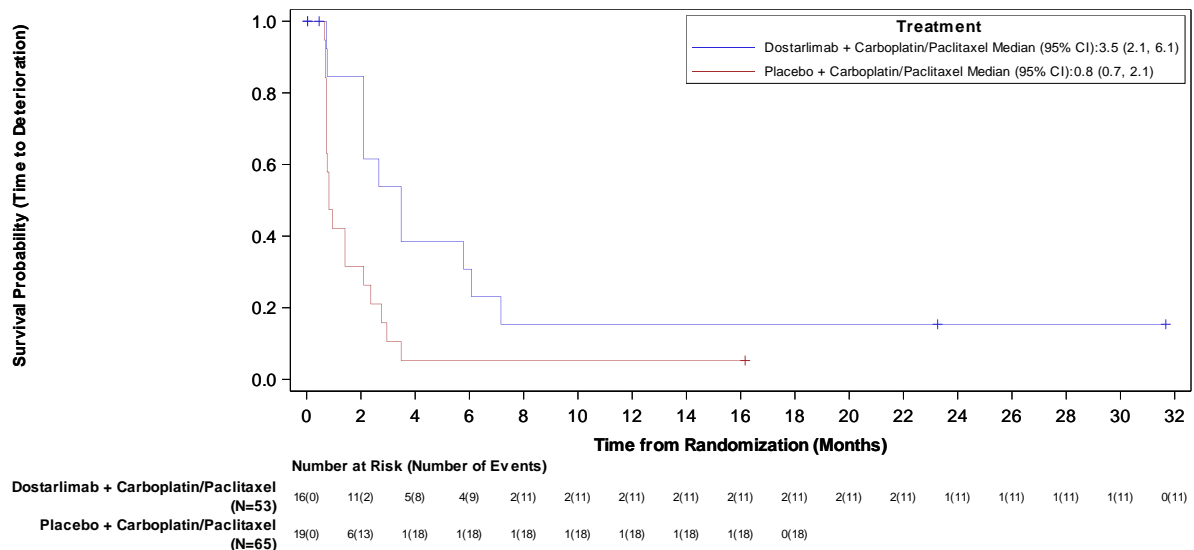


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

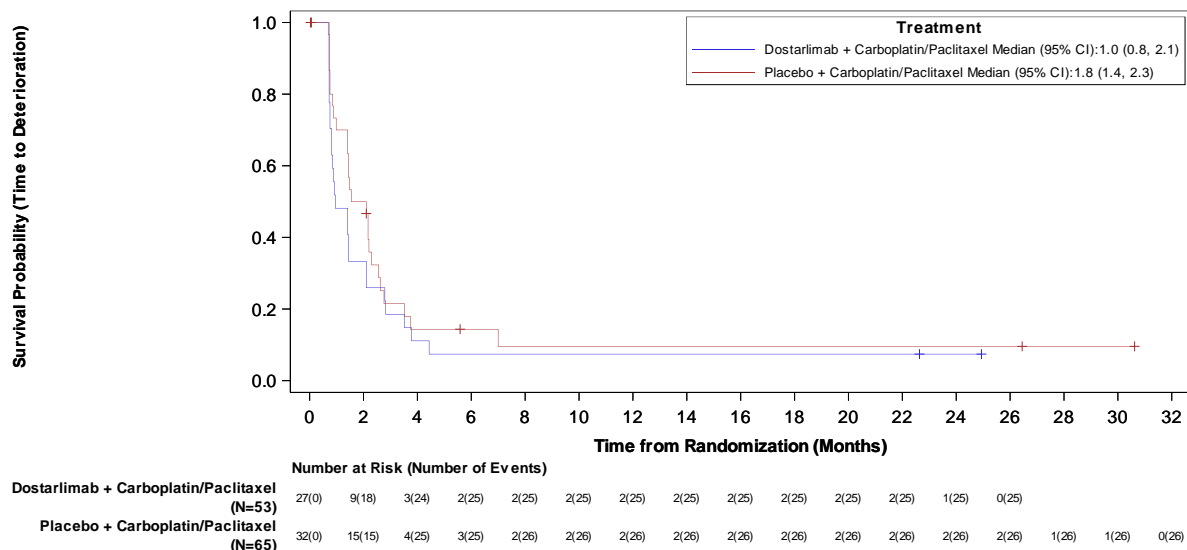


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Kribbel-/Taubheitsgefühl“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstauts (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: <math>p = 0,0496^g</math></b>								
Nordamerika	36	16 (44,4)	NBB [2,7; NBB]	50	22 (44,0)	NBB [4,2; NBB]	1,11 [0,577; 2,128]	0,7702
Europa	17	12 (70,6)	1,4 [0,7; 4,2]	15	5 (33,3)	NBB [0,8; NBB]	0,45 [0,146; 1,403]	0,1549

a: Datenschnitt vom 28.09.2022  
 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom  
 c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4602 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Weder für Patientinnen aus der Region „Nordamerika“ noch für Patientinnen aus der Region „Europa“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung des Endpunktes „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus“ zwischen den Studienarmen festgestellt werden, was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,437; 1,266]; p = 0,2696). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-199 und Abbildung 4-200 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

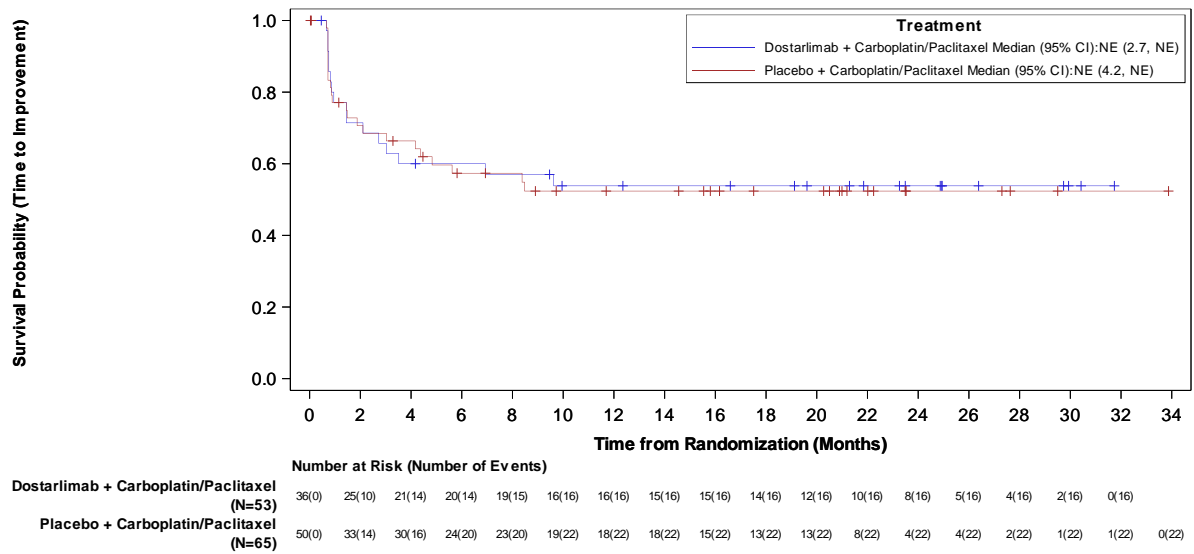


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

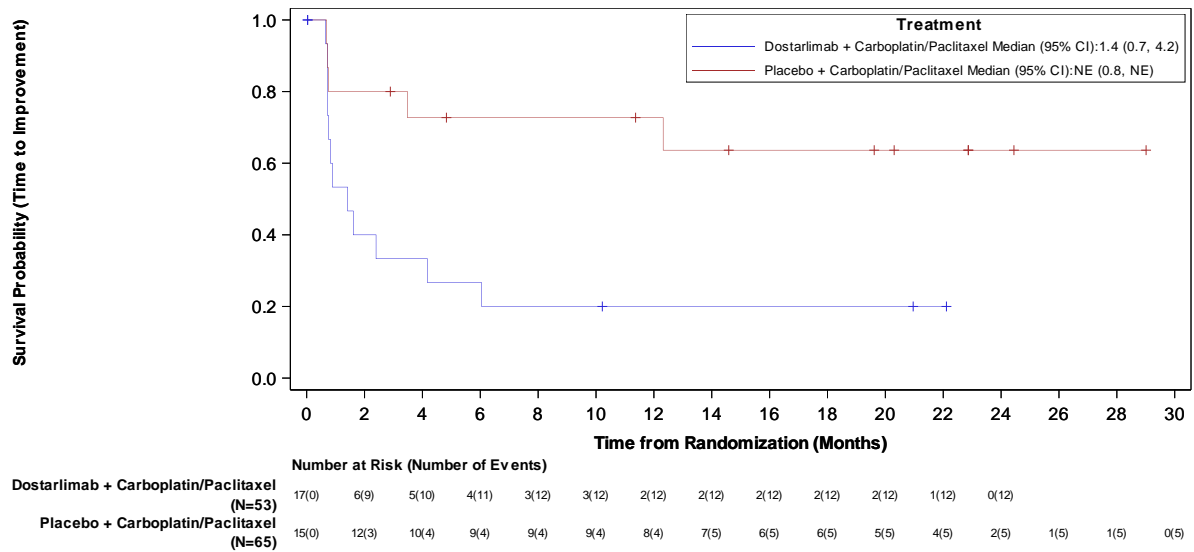


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0293<sup>g</sup></b>								
Nordamerika	36	14 (38,9)	NBB [4,2; NBB]	50	27 (54,0)	7,2 [2,1; NBB]	1,82 [0,935; 3,561]	0,0745
Europa	17	10 (58,8)	1,9 [0,7; NBB]	15	7 (46,7)	17,8 [3,5; NBB]	0,33 [0,105; 1,044]	0,0512
a: Datenschnitt vom 28.09.2022 b: Analysepopulation: ITT-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.4602 ( <sup>35</sup> GSK, 2023)								

Weder für Patientinnen aus der Region „Nordamerika“ noch für Patientinnen aus der Region „Europa“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung des Endpunktes „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ zwischen den Studienarmen festgestellt werden, was auch in der gesamten ITT-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,726; 2,099];  $p = 0,4279$ ). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-201 und Abbildung 4-202 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

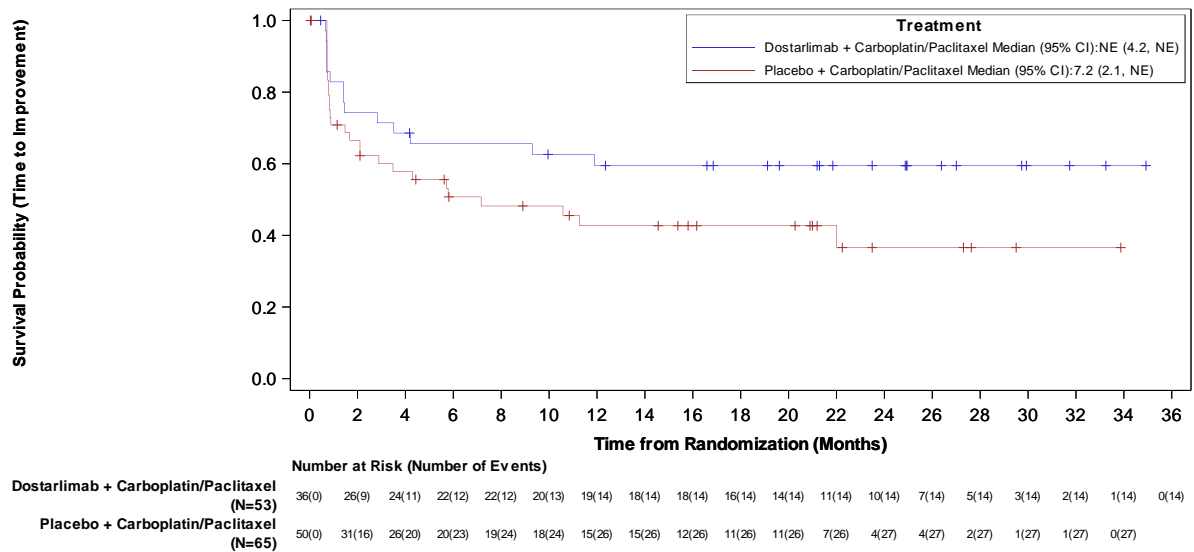


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

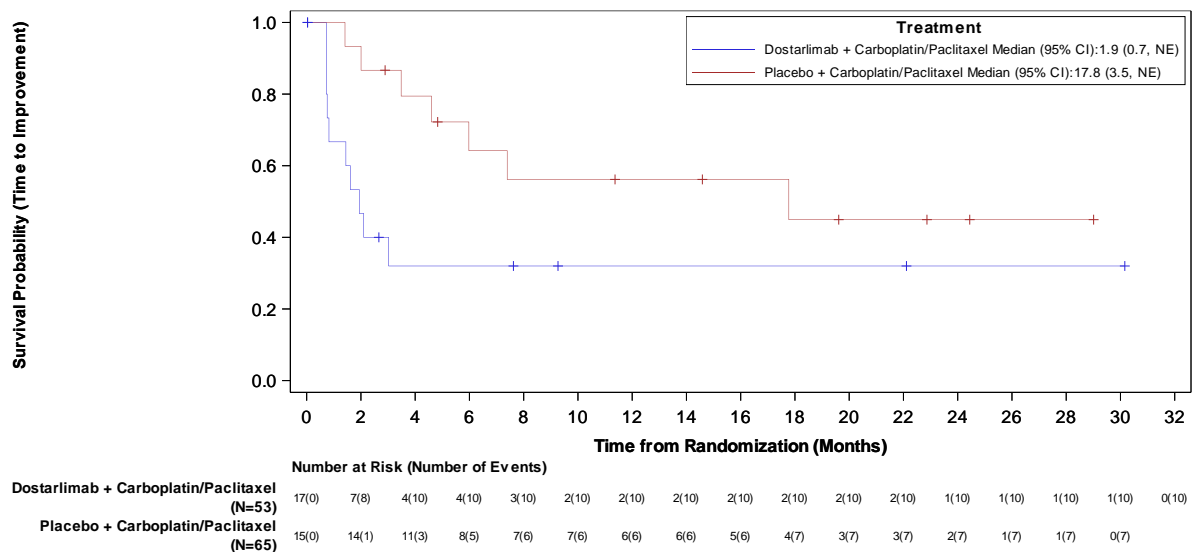


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.1.3.2.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT****Gesamtraten: Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad  $\geq 3$** 

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit  $p < 0,05$  für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%)	Median in Monaten <sup>d</sup> [95 %-KI]	HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>f</sup>
<b>Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0132<sup>g</sup></b>								
Primär FIGO- Stadium III	10	9 (90,0)	3,2 [0,0; 4,6]	14	6 (42,9)	16,5 [2,6; NBB]	<b>5,83</b> <b>[1,736;</b> <b>19,592]</b>	<b>0,0014</b>
Primär FIGO- Stadium IV	15	10 (66,7)	4,1 [0,3; 11,3]	19	15 (78,9)	2,4 [0,7; 4,5]	0,75 [0,335; 1,696]	0,4863
Rezidivierend	27	18 (66,7)	2,7 [1,0; 25,6]	32	21 (65,6)	2,3 [1,4; 9,9]	0,91 [0,476; 1,742]	0,7633
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: SAS-Population; nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom								
c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan–Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.7302 ( <sup>36</sup> GSK, 2023)								

Für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Gesamtraten)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Armes für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 5,83 [1,736; 19,592];  $p = 0,0014$ ). Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,335; 1,696];  $p = 0,4863$ ) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,476; 1,742];  $p = 0,7633$ ) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten SAS-Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,746; 1,851];  $p = 0,4925$ ). Da keine

entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-203 bis Abbildung 4-205 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

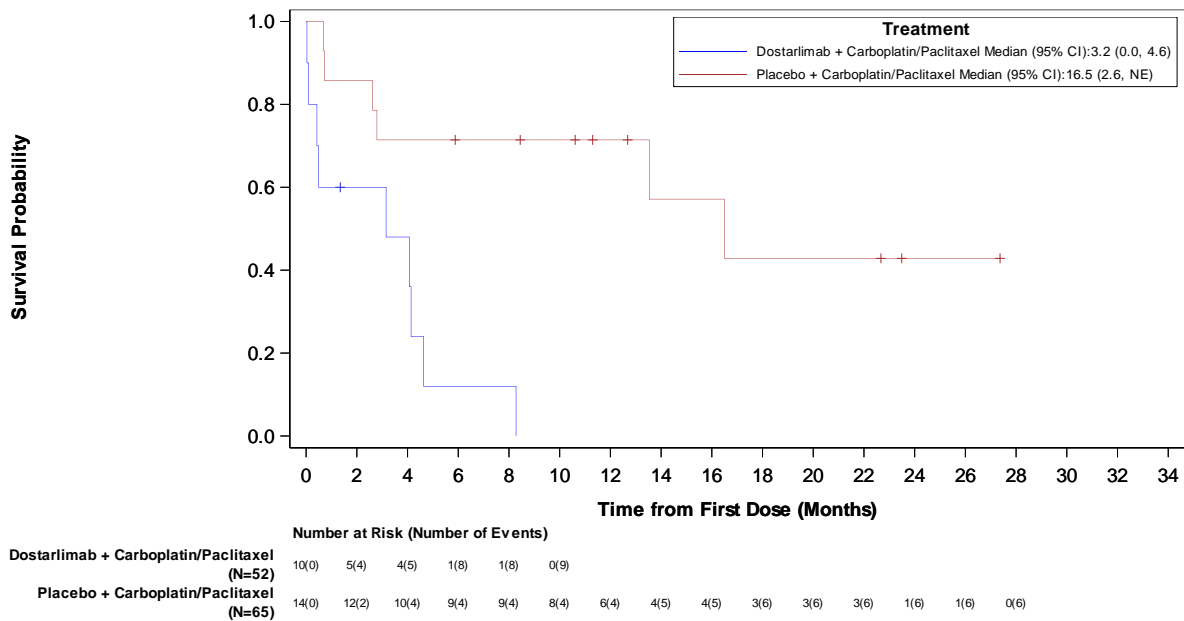


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



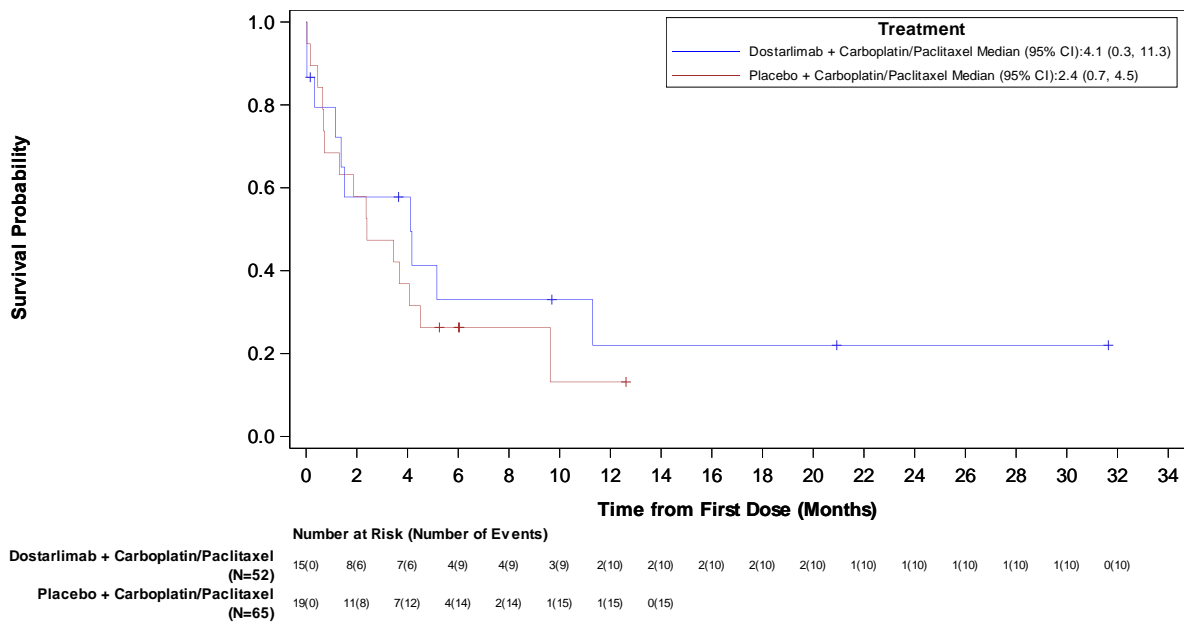


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

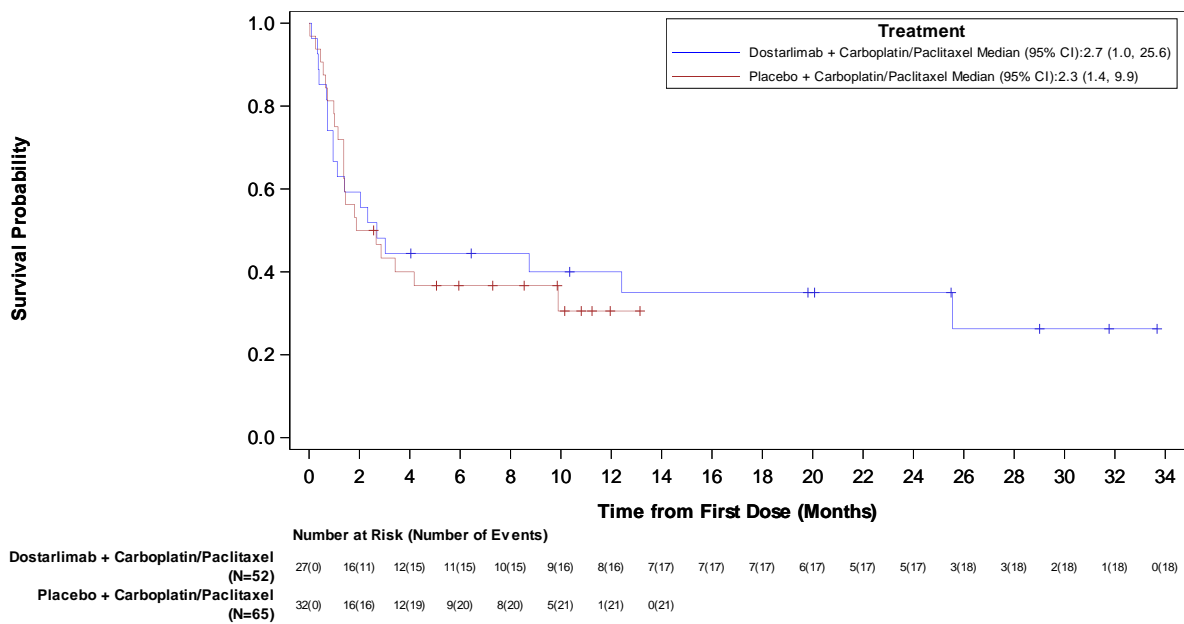


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtraten nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-103: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
213361 (RUBY)	<p><b>Klinischer Studienbericht:</b> (<sup>1</sup>GSK, 2023)</p> <p><b>Registereinträge:</b> (<sup>2</sup>EU-CTR, 2019) (<sup>3</sup>ClinicalTrials.gov, 2019) (<sup>4</sup>EU-CTR, 2019)</p> <p><b>Publikation und sonstige Quellen:</b> (<sup>3</sup>ClinicalTrials.gov, 2019) (<sup>5</sup>EU-CTR, 2019) (<sup>6</sup>Mirza, et al., 2023)</p>

#### Referenzliste zu Tabelle 4-103

1. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2023

2. EU-CTR. EUCTR2019-001576-11-HU. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [03.11.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001576-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11).

3. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [03.11.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>.

4. EU-CTR. 2019-001576-11. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [03.11.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001576-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11).

5. EU-CTR. EUCTR2019-001576-11-FI. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [03.11.2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-FI>.

6. 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.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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



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

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

Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung konnte im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie 213361 (RUBY) identifiziert werden. Die Studie entspricht gemäß VerFO des G-BA der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe einer RCT. Die Verblindung sowie das ITT-Prinzip der Studie wurden adäquat umgesetzt. Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene auszugehen. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Entsprechend ist die Studie 213361 (RUBY) aufgrund ihrer hohen Studienqualität für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Die Studie 213361 (RUBY) stellt die relevante Zulassungsstudie für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H (Mismatch-Reparatur-Defizienz der DNA/hohe Mikrosatelliteninstabilität) Endometriumkarzinom dar und besteht aus einem Part 1 und Part 2. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Part 1 relevant, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Dostarlimab + CP) gegenüber einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel allein (Placebo + CP) untersucht und somit einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT im relevanten Anwendungsgebiet ermöglicht.

In der der Studie 213361 (RUBY) wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben, die eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in allen relevanten Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) ermöglichen. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns und der Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte ist auch von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene auszugehen. Die Bewertungen der Endpunkte waren zudem valide. Dementsprechend kann die Ergebnissicherheit als „hoch“ eingestuft werden. Die für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten insgesamt keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Effektmodifikationen, weshalb sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

Die hohe Studienqualität der Studie 213361 (RUBY) sowie das niedrige Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ermöglichen bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte, dass die Aussagekraft dieser Effekte als **Hinweise auf einen Zusatznutzen** für die entsprechenden Endpunkte klassifiziert werden können.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wird die Studie 213361 (RUBY) herangezogen. Die Studie 213361 (RUBY) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab + CP bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom.

Die Studie 213361 (RUBY) schließt neben Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ein die durch die vorliegende Indikationserweiterung nicht umfasst werden. Für die Nutzenbewertung wurden lediglich die erhobenen Daten für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom berücksichtigt. Die Charakteristika der Patientinnen waren zwischen den beiden Studienarmen insgesamt ausgewogen verteilt.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte basierend auf den Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben,

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) für die relevante Population der Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	7/53 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	24/65 (36,9)	NBB [23,2; NBB]	0,30 [0,127; 0,699]; 0,0033	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>						
PFS (Prüfarzt)	19/53 (35,8)	NBB [11,8; NBB]	47/65 (72,3)	7,7 [5,6; 9,7]	0,28 [0,162; 0,495]; < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
PFS (BICR)	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	37/65 (56,9)	9,5 [7,0; 11,7]	0,29 [0,158; 0,543]; < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
PFS2 (Prüfarzt)	12/53 (22,6)	NBB [NBB; NBB]	32/65 (49,2)	22,0 [13,4; NBB]	0,37 [0,189; 0,727]; 0,0027	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte</b>						
EQ-5D-5L VAS	14/53 (26,4)	NBB [NBB; NBB]	28/65 (43,1)	16,3 [4,2; NBB]	0,56 [0,292; 1,082]; 0,0799	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Erschöpfung	40/53 (75,5)	2,3 [1,6; 4,0]	49/65 (75,4)	1,4 [1,0; 2,8]	0,89 [0,580; 1,357]; 0,5773	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	35/53 (66,0)	5,8 [2,8; 14,9]	40/65 (61,5)	4,5 [2,6; 11,3]	0,89 [0,554; 1,425]; 0,6176	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	30/53 (56,6)	11,5 [2,8; 27,1]	46/65 (70,8)	3,3 [2,2; 4,9]	0,63 [0,391; 1,018]; 0,0528	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen



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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Dyspnoe	35/53 (66,0)	4,4 [2,6; 17,7]	41/65 (63,1)	3,7 [2,1; 10,6]	0,93 [0,572; 1,497]; 0,7391	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	29/53 (54,7)	7,5 [2,1; NBB]	36/65 (55,4)	4,2 [2,8; NBB]	0,95 [0,582; 1,563]; 0,8374	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	24/53 (45,3)	19,8 [5,6; NBB]	35/65 (53,8)	8,5 [2,8; NBB]	0,76 [0,451; 1,292]; 0,3175	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	30/53 (56,6)	2,8 [1,0; NBB]	42/65 (64,6)	3,9 [2,1; 5,8]	0,89 [0,543; 1,445]; 0,5729	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	36/53 (67,9)	4,6 [2,4; 14,9]	35/65 (53,8)	5,7 [3,7; 28,5]	1,23 [0,758; 2,010]; 0,3936	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	17/53 (32,1)	NBB [21,0; NBB]	28/65 (43,1)	21,5 [8,4; NBB]	0,70 [0,378; 1,299]; 0,2538	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Lymphödem	37/53 (69,8)	2,8 [2,1; 4,4]	49/65 (75,4)	2,8 [1,7; 3,5]	0,86 [0,555; 1,328]; 0,5012	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	21/53 (39,6)	NBB [7,2; NBB]	36/65 (55,4)	3,8 [2,1; 21,9]	0,58 [0,331; 1,013]; 0,0532	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	24/53 (45,3)	21,6 [4,4; NBB]	32/65 (49,2)	11,7 [6,5; NBB]	0,92 [0,537; 1,591]; 0,7744	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	32/53 (60,4)	1,4 [0,8; 4,0]	52/65 (80,0)	1,4 [0,9; 1,4]	0,71 [0,450; 1,106]; 0,1257	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	4/53 (7,5)	NBB [10,5; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,207; 4,406]; 0,9648	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	23/53 (43,4)	21,6 [8,8; NBB]	30/65 (46,2)	18,2 [4,6; NBB]	0,87 [0,502; 1,513]; 0,6276	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Kribbel- /Taubheitsgefühl	45/53 (84,9)	1,5 [1,0; 2,1]	56/65 (86,2)	1,4 [0,9; 2,1]	0,88 [0,584; 1,318]; 0,5092	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	42/53 (79,2)	1,4 [0,9; 3,5]	50/65 (76,9)	2,1 [1,4; 2,9]	1,15 [0,759; 1,746]; 0,5561	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	47/53 (88,7)	0,8 [0,7; 0,8]	61/65 (93,8)	0,8 [0,7; 0,8]	1,15 [0,771; 1,709]; 0,5739	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	35/53 (66,0)	2,2 [0,9; 3,5]	48/65 (73,8)	2,2 [1,4; 3,0]	0,88 [0,568; 1,378]; 0,5590	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
EQ-5D-5L VAS	17/53 (32,1)	NBB [7,4; NBB]	24/65 (36,9)	NBB [12,3; NBB]	1,23 [0,660; 2,309]; 0,5156	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Erschöpfung	34/53 (64,2)	2,1 [0,9; 6,0]	40/65 (61,5)	5,8 [1,9; 11,2]	0,83 [0,525; 1,323]; 0,4600	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	10/53 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,471; 2,460]; 0,8652	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	32/53 (60,4)	1,4 [0,9; 8,6]	37/65 (56,9)	3,4 [1,4; NBB]	0,82 [0,507; 1,317]; 0,4146	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	9/53 (17,0)	NBB [NBB; NBB]	18/65 (27,7)	NBB [NBB; NBB]	1,74 [0,775; 3,889]; 0,1735	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	26/53 (49,1)	5,8 [2,2; NBB]	33/65 (50,8)	8,8 [2,3; NBB]	1,10 [0,648; 1,859]; 0,7126	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,528; 1,980]; 0,9524	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	19/53 (35,8)	NBB [5,7; NBB]	23/65 (35,4)	NBB [4,2; NBB]	0,89 [0,480; 1,632]; 0,7108	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Diarrhö	11/53 (20,8)	NBB [NBB; NBB]	15/65 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,577; 2,751]; 0,5568	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	19/65 (29,3)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,524; 2,175]; 0,8477	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen– Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Lymphödem	16/53 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	21/65 (32,3)	NBB [21,0; NBB]	1,06 [0,552; 2,055]; 0,8384	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	26/53 (49,1)	10,2 [3,0; NBB]	22/65 (33,8)	NBB [17,8; NBB]	0,61 [0,340; 1,080]; 0,0856	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	26/53 (49,1)	6,9 [1,6; NBB]	28/65 (43,1)	NBB [2,1; NBB]	0,88 [0,514; 1,515]; 0,6568	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	14/53 (26,4)	NBB [24,9; NBB]	14/65 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,382; 1,718]; 0,5780	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	4/53 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,130; 4,076]; 0,7182	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	29/53 (54,7)	2,8 [0,9; NBB]	36/65 (55,4)	3,4 [1,4; NBB]	0,99 [0,602; 1,614]; 0,9834	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel- /Taubheitsgefühl	4/53 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	10/65 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	2,46 [0,768; 7,896]; 0,1172	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [20,5; NBB]	1,29 [0,634; 2,636]; 0,4748	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	2/53 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [0,518; 14,228]; 0,2191	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	5/53 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	7/65 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,372; 3,741]; 0,7782	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	27/53 (50,9)	12,9 [4,0; NBB]	46/65 (70,8)	4,2 [2,0; 9,0]	0,63 [0,387; 1,040]; 0,0674	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	31/53 (58,5)	4,0 [2,1; 23,5]	41/65 (63,1)	3,7 [2,1; 10,8]	0,95 [0,590; 1,523]; 0,8182	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	30/53 (56,6)	4,4 [2,3; NBB]	47/65 (72,3)	2,5 [1,4; 4,4]	0,62 [0,389; 1,001]; 0,0518	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	27/53 (50,9)	20,5 [3,5; NBB]	33/65 (50,8)	13,9 [4,2; NBB]	0,86 [0,509; 1,467]; 0,5740	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	32/53 (60,4)	4,0 [2,3; 8,8]	48/65 (73,8)	2,9 [2,1; 4,1]	0,70 [0,441; 1,106]; 0,1185	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	27/53 (50,9)	4,2 [2,5; NBB]	47/65 (72,3)	2,8 [1,5; 8,8]	0,58 [0,356; 0,938]; 0,0244	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</b>						
Sexuelles Interesse	10/53 (18,9)	NBB [NBB; NBB]	17/65 (26,2)	NBB [NBB; NBB]	0,64 [0,291; 1,408]; 0,2617	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	6/53 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,22 [0,369; 4,010]; 0,7380	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	3/53 (5,7)	NBB [16,9; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [23,5; NBB]	1,09 [0,180; 6,606]; 0,9243	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	28/53 (52,8)	5,1 [1,4; NBB]	27/65 (41,5)	NBB [4,8; NBB]	0,74 [0,437; 1,266]; 0,2696	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	24/53 (45,3)	NBB [2,1; NBB]	34/65 (52,3)	10,6 [3,5; NBB]	1,23 [0,726; 2,099]; 0,4279	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Rollenfunktion	32/53 (60,4)	2,4 [1,3; 9,3]	26/65 (40,0)	NBB [6,3; NBB]	0,59 [0,352; 0,999]; 0,0450	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
Emotionale Funktion	30/53 (56,6)	3,0 [1,4; NBB]	33/65 (50,8)	6,0 [2,8; NBB]	0,85 [0,515; 1,402]; 0,5306	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	18/53 (34,0)	NBB [3,6; NBB]	19/65 (29,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,461; 1,686]; 0,7069	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	25/53 (47,2)	11,9 [1,4; NBB]	21/65 (32,3)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,331; 1,063]; 0,0818	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte</b>						
Sexuelles Interesse	20/53 (37,7)	30,3 [11,3; NBB]	23/65 (35,4)	NBB [13,4; NBB]	0,95 [0,517; 1,732]; 0,8678	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	13/53 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	17/65 (26,2)	NBB [27,1; NBB]	1,20 [0,578; 2,512]; 0,6222	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	2/53 (3,8)	NBB [21,6; NBB]	5/65 (7,7)	NBB [21,2; NBB]	6,68 [0,772; 57,857]; 0,0474	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten</b>						
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	52/52 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,754; 1,649]; 0,5160	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	37/52 (71,2)	3,2 [1,4; 5,2]	42/65 (64,6)	3,4 [1,9; 9,9]	1,18 [0,746; 1,851]; 0,4925	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	14/52 (26,9)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,79 [0,395; 1,581]; 0,4928	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nicht-tödliche schwerwiegende	13/52 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	20/65 (30,8)	NBB [13,5; NBB]	0,72 [0,356; 1,469]; 0,3567	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
unerwünschte Ereignisse						
Tödliche unerwünschte Ereignisse	2/52 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	9/52 (17,3)	NBB [NBB; NBB]	11/65 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,350; 2,232] 0,7947	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b><i>Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT<sup>b</sup></i></b>						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	46/52 (88,5)	0,7 [0,5; 0,8]	43/65 (66,2)	0,7 [0,7; 2,0]	1,62 [1,052; 2,498] 0,0253	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
PT: Fieber	7/52 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	1/65 (1,5)	NBB [21,5; NBB]	8,41 [1,018; 69,502] 0,0191	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
PT: Schwindel- gefühl	3/52 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	12/65 (18,5)	NBB [20,9; NBB]	0,28 [0,079; 1,007] 0,0378	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
PT: Dyspnoe	7/52 (13,5)	NBB [NBB; NBB]	18/65 (27,7)	NBB [26,5; NBB]	0,42 [0,172; 1,011] 0,0464	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
PT: Harnwegs- infektion	4/52 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	16/65 (24,6)	NBB [13,3; NBB]	0,25 [0,082; 0,776] 0,0102	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<b><i>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</i></b>						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	38/52 (73,1)	2,8 [0,7; 4,6]	24/65 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	2,29 [1,362; 3,863] 0,0011	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	36/52 (69,2)	2,8 [1,0; 5,6]	24/65 (36,9)	NBB [3,9; NBB]	2,07 [1,224; 3,512] 0,0049	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>

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

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere immun- vermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	10/52 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	2/52 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	1/65 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [0,134; 20,949] 0,6867	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Kategorie<sup>b</sup></b>						
Nicht-Hyper- sensitivität	33/52 (63,5)	5,2 [2,8; 9,9]	16/65 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	2,80 [1,519; 5,144] 0,0006	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Endokrinopathie <sup>c</sup>	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	4,50 [1,247; 16,235] 0,0125	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>c</sup>	13/52 (25,0)	NBB [29,3; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	6,81 [1,506; 30,827] 0,0039	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie<sup>b</sup></b>						
Nicht-Hyper- sensitivität	30/52 (57,7)	7,4 [2,8; 18,9]	16/65 (24,6)	NBB [NBB; NBB]	2,38 [1,278; 4,415] 0,0049	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Endokrinopathie <sup>c</sup>	11/52 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	3/65 (4,6)	NBB [19,4; NBB]	3,97 [1,082; 14,558] 0,0259	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
Unerwünschte Hautreaktionen <sup>c</sup>	10/52 (19,2)	NBB [29,3; NBB]	2/65 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	4,75 [1,004; 22,495] 0,0303	<b>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</b>
<b>Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse</b>						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605] 0,6809	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) <sup>a</sup> Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	12/52 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	13/65 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,535; 2,605] 0,6809	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/52 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	0/52 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	0/65 (0,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB] NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 28.09.2022						
b: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt						
c: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

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

### Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt (<sup>2</sup>G-BA, 2023). Verglichen mit der ZVT Carboplatin + Paclitaxel, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab + CP eine bisher noch nicht erreichte und zudem erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem



dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur ZVT.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das Risiko unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + CP um 72 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 71 % (Beurteilung durch BICR) erheblich reduziert (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,28 [0,162; 0,495];  $p < 0,0001$  bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,29 [0,158; 0,543];  $p < 0,0001$ ). Während für Patientinnen unter einer Therapie mit Placebo + CP ein Progressionsereignis im Median nach 7,7 Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 9,5 Monaten (Beurteilung durch BICR) beobachtet werden konnte, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dostarlimab-Arm noch mehr als 50 % der Patientinnen ohne Krankheitsprogression, sodass die mediane Ereigniszeit für diese Patientinnen noch nicht erreicht wurde.

### ***Progressionsfreies Überleben 2***

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab + CP auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie oder den Tod, die auf die Studienbehandlung folgte (Progressionsfreies Überleben 2, Beurteilung durch Prüfarzt), um 63,3 % erheblich reduziert (HR [95 % KI]: 0,37 [0,189; 0,727];  $p = 0,0027$ ). Für das „Progressionsfreie Überleben 2“ konnte unter einer Therapie mit Placebo + CP ein Progressionsereignis im Median nach 22 Monaten beobachtet werden, während zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dostarlimab-Arm noch mehr als 50 % der Patientinnen ohne Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie waren.

### ***Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik***

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“, der mittels der validierten EQ-5D-5L VAS erhoben wurde, zeigte sich weder für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung noch für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Auch für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben mittels der Symptomskalen und Einzelsymptomen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

### ***Fazit: Morbidität***

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

Gesundheitszustand und die Krankheitssymptomatik der Patientinnen unter einer Therapie nicht verschlechtern.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Neben den bereits genannten Therapiezielen einer onkologischen Behandlung ist es von entscheidender Bedeutung, dass insbesondere ein Vorteil im Gesamtüberleben nicht zuungunsten der Lebensqualität der Patientinnen durchgesetzt wird. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 genutzt.

#### ***Soziale Funktion***

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,356; 0,938];  $p = 0,0244$ ). Während unter der Behandlung mit Placebo + CP im Median eine erste klinisch relevante Verschlechterung nach 2,8 Monaten auftrat, wurde die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung im Dostarlimab-Arm erst nach 4,2 Monaten erreicht.

#### ***Rollenfunktion***

Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,352; 0,999];  $p = 0,0450$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung betrug im Dostarlimab-Arm 2,4 Monate zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Im Gegensatz dazu war die entsprechende mediane Zeit im Kontrollarm noch nicht erreicht.

#### ***Sexueller Genuss***

Lediglich für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ (gemessen mittels EORTC QLQ-EN24) konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Nachteil für Patientinnen im Dostarlimab-Arm beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 6,68 [0,772; 57,857];  $p = 0,0474$ ). Die zu beobachtende Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Da das 95 %-Konfidenzintervalls den Schwellenwert „1“ umfasst, ist eine Ausmaßbestimmung nicht möglich und die Aussagekraft des Ergebnisses für diese Funktionsskala prinzipiell als geringfügig einzustufen. Darüber hinaus ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patientinnen mit einer verbesserten Bewertung um

mindestens 10 Punkte in beiden Studienarmen gering war (Dostarlimab + CP: 2 vs. Placebo + CP: 5). Zudem muss bei der Interpretation des Ergebnisses für die betreffende Funktionsskala beachtet werden, dass die ergebnisrelevanten Fragen für diese Skala nur von denjenigen Patientinnen beantwortet werden sollten, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Dementsprechend bilden diese Ergebnisse nur einen kleinen Teil der betrachteten Studienpopulation ab. Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

### ***Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### ***Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse***

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

Lediglich für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,362; 3,863];  $p = 0,0011$ ) sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“ (HR [95 %-KI]: 2,07 [1,224; 3,512];  $p = 0,0049$ ) festgestellt werden. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhren im Median nach 2,8 Monaten das erste „Immunvermittelte unerwünschte Ereignis jeglichen Schweregrades“ bzw. ein „Immunvermittelter unerwünschter Ereignis (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“. Im Kontrollarm wurden für beide Gesamtraten die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

#### ***Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sowie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie***

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

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

Für die PTs „Schwindelgefühl“ (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,079; 1,007];  $p = 0,0378$ ), „Dyspnoe“ (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,172; 1,011];  $p = 0,0464$ ) und „Harnwegsinfektionen“ (HR [95 %-KI]:

0,25 [0,082; 0,776];  $p = 0,0102$ ) konnten dagegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten sowohl für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades“ sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ )“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 2,80 [1,519; 5,144];  $p = 0,0006$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 2,38 [1,278; 4,415];  $p = 0,0049$ ) sowie für die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Endokrinopathie“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,50 [1,247; 16,235];  $p = 0,0125$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 3,97 [1,082; 14,558];  $p = 0,0259$ ) und „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 6,81 [1,506; 30,827];  $p = 0,0039$ ; CTCAE-Grad  $\leq 2$ : HR [95 %-KI]: 4,75 [1,004; 22,495];  $p = 0,0303$ ) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

### ***Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit***

Die Ergebnisse sind insbesondere unter dem Aspekt zu beurteilen, dass es sich bei Dostarlimab um einen Immuncheckpoint-Inhibitor (siehe Modul 2) handelt. Das Auftreten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse im Rahmen einer Immuntherapie ist bekannt, erwartbar und gut behandelbar. Insgesamt ist hervorzuheben, dass sowohl für die Auswertung der Gesamtraten als auch für die Auswertung nach SOC und PT bzw. Kategorie keine statistisch signifikanten Nachteile zuungunsten von Dostarlimab für schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse festgestellt werden konnten. Die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeichnet sich durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. Es konnten keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Kontrollarm festgestellt werden. In der Gesamtschau ergibt sich für diese Endpunktkategorie **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird in der primären Therapiesituation eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel empfohlen (<sup>3</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Durch die Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen nun eine hoch effektive, gut handhabbare und zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel führt zu einem äußerst relevanten Überlebensvorteil und zögert zusätzlich den Krankheitsprogress bei betroffenen Patientinnen deutlich hinaus. Dementsprechend profitieren diese länger von der primär eingesetzten Therapie und benötigen mögliche Folgetherapien zu einem deutlich späteren Zeitpunkt.

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

- Hervorzuheben ist insbesondere der signifikante und klinisch relevante Überlebensvorteil der Patientinnen im Dostarlimab-Arm, der eine erhebliche Überlegenheit zum bisherigen, in der ZVT abgebildeten Versorgungsstandard darstellt. So war das Risiko für Patientinnen im Dostarlimab-Arm zu versterben um 70 % verringert. Während nach 30 Monaten unter einer Therapie mit Placebo + CP nur noch 55,1 % der Patientinnen lebten, waren im Dostarlimab-Arm zum gleichen Zeitpunkt 83,3 % der Patientinnen noch am Leben.
- Zusätzlich war auch ein vergleichbarer Vorteil bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ zu beobachten. Unter einer Behandlung mit Dostarlimab + CP kann somit auch das Fortschreiten der Erkrankung und damit verbundene Folgetherapien maßgeblich verzögert bzw. vermieden werden.
- Beachtlich ist zudem, dass zusätzlich zum Überlebensvorteil und zum Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auch Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden konnten.
- Insgesamt zeigten sich bei einer Therapie mit Dostarlimab + CP keine neuen Sicherheitssignale zusätzlich zum bekannten Sicherheitsprofil von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Neben einigen Vorteilen, die zugunsten von Dostarlimab beobachtet werden konnten, sind die aufgetretenen Nachteile, die vornehmlich für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades und CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) beobachtet werden konnten, therapierenden Ärzten gut bekannt und in der Regel handhabbar.

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel stellt ein neues und innovatives Therapiekonzept für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom dar. In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen*

*ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

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

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023 [03.11.2023]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO\\_2022-12-15\\_iK\\_2023-04-07.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf).

3. 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).

4. 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.

5. Wong SS; Wilczynski NL; Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94(4): 451-5.

6. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008; 13 Suppl 2: 19-21.



7. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.6). 2019.
8. Eisenhauer EA; Therasse P; Bogaerts J; Schwartz LH; Sargent D; Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228-47.
9. Enzmann H; Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2013; 107(2): 120-8.
10. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Pressemitteilung DGHO und offener Briefwechsel dazu mit IQWiG. 2013; (25.08.2023).
11. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 7.0. 2023.
12. Osoba D; Aaronson N; Zee B; Sprangers M; te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997; 6(2): 103-8.
13. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) - Analysis for German Value Dossier (GVD) submission. 2022
14. Greiner W; Claes C; Busschbach JJ; von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005; 6(2): 124-30.
15. Aaronson NK; Ahmedzai S; Bergman B; Bullinger M; Cull A; Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-76.
16. Hjermstad MJ; Fossa SD; Bjordal K; Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995; 13(5): 1249-54.

17. Greimel E; Nordin A; Lanceley A; Creutzberg CL; van de Poll-Franse LV; Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer*. 2011; 47(2): 183-90.

18. Stukan M; Zalewski K; Mardas M; Filarska D; Szajewski M; Kmiec A, et al. Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018; 27(1).

19. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.

20. Modi S; Panageas KS; Duck ET; Bach A; Weinstock N; Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(17): 3665-73.

21. Shin DB; Bang SM; Park SH; Kang HG; Jue JI; Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol*. 2008; 25(1): 81-7.

22. EMA, European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.

23. EU-CTR. EUCTR2019-001576-11-HU. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [03.11.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001576-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11).

24. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [03.11.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>.

25. EU-CTR. 2019-001576-11. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [03.11.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001576-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11).

26. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2023
27. EU-CTR. EUCTR2019-001576-11-FI. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [03.11.2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-FI>.
28. 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.
29. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Protocol Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2022 10.10.2023.
30. 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.
31. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 09/2020. 2020.
32. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023. 2023.
33. 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>.
34. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Wirksamkeit 2023.
35. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Patientenberichtete Endpunkte (PRO) 2023.

36. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Sicherheit 2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-117: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Dostarlimab or Jemperli	60
#2	tsr*042 OR wbp*285 OR 2022215*59*2	8
#3	#1 OR #2	62
#4	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1032
#5	endometr* AND (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)	4.630
#6	(uter* and lining) and (cancer* or tumo*r* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	105
#7	#4 OR #5 OR #6	4649
#8	#3 AND #7	<b>25</b>

Tabelle 4-118: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	05.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Dostarlimab or Jemperli	654
#2	'tsr-042' OR 'wbp-285' OR '2022215-59-2'	637
#3	#1 OR #2	664
#4	'endometrial cancer'/exp	67.503
#5	endometr* AND (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	122.435
#6	uter* and lining and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	575
#7	#4 OR #5 OR #6	122.751
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.285.551
#9	#3 AND #7 AND #8	<b>43</b>

<sup>22</sup> Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-119: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
<b>Datum der Suche</b>	05.10.2023	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	Dostarlimab [All Fields] OR Jemperli [All Fields]	104
#2	tsr-042 [All Fields] OR wbp-285 [All Fields] OR 2022215-59-2[All Fields]	106
#3	#1 OR #2	106
#4	Endometrial neoplasms [MeSH Terms]	26.170
#5	"endometr*" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	69.296
#6	"uter*" [All Fields] AND "lining" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	347
#7	#4 OR #5 OR #6	69.438
#8	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.087.784
#9	#3 AND #7 AND #8	<b>7</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

<sup>23</sup> Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-120: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/Default.aspx">https://trialsearch.who.int/Default.aspx</a>	
<b>Datum der Suche</b>	06.10.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"	<b>93</b>

Tabelle 4-121: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	28.11.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"	<b>70</b>

Tabelle 4-122: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	28.11.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"	<b>21</b>

Tabelle 4-123: Suchstrategie in CTIS nach RCT

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinical Trials Information System (CTIS)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	28.11.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" or "WBP-285" OR "2022215-59-2"	<b>0</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-124: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	EU-CTR. 2022. Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002124-21-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002124-21-ES</a> .	A2
2	Hanker, L., Mirza, M. R., Coleman, R. L., Slomovitz, B., Valabrega, G., Im, E., Walker, M., Guo, W. & Powell, M. 2020. ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-RUBY: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). <i>Oncology research and treatment</i> , 43, 122.	A8
3	Mirza, M. R., Coleman, R. L., Hanker, L., Slomovitz, B., Valabrega, G., DeMars, L., Walker, M., Duan, T. & Powell, M. 2021. 820TiP ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-CTU-RUBY part 2: a phase III, randomized, double-blind, study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel followed by dostarlimab + niraparib versus placebo (PBO) + carboplatin-paclitaxel followed by PBO in recurrent or advanced endometrial cancer (EC). <i>Annals of oncology</i> , 32, S770-S771.	A8
4	Mirza, M. R., Coleman, R. L., Hanker, L., Slomovitz, B., Valabrega, G., Im, E., Walker, M. & Powell, M. 2020. ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). <i>International journal of gynecological cancer</i> , 30(SUPPL 4), A112.	A8
5	Mirza, M. R., Coleman, R. L., Hanker, L. C., Slomovitz, B. M., Valabrega, G., Im, E., Walker, M., Guo, W. & Powell, M. A. 2020. ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: a phase III, randomized, doubleblind, multicenter study of dostarlimab + carboplatinpaclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). <i>Journal of clinical oncology</i> , 38(15).	A8
6	Clinicaltrials.gov. 2022. Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chemotherapy vs Dostarlimab in First Line (DOMENICA). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547</a> .	A2

7	Mirza, M. R., Chase, D., Slomovitz, B. M., Christensen, R. D., Novak, Z., Black, D., et al. 2023. VP2-2023: dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): a placebo (PBO)-controlled randomised phase III trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Annals of oncology 2023 Vol. 34 Issue 5 Pages 500-501	A8
8	Mirza, M. R., Chase, D., Slomovitz, B. M., Christensen, R. D., Novak, Z., Black, D., et al. 2023. Dostarlimab in combination with chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer: a placebo-controlled randomized phase 3 trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY) (LBA 11). Gynecologic Oncology 2023 Vol. 176 Pages S43-S44	A8

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-125: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche

Register	Trefferanzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
WHO-ICTRP	93	92	1
clinicaltrials.gov	70	69	1
EU-CTR	21	20	1
CTIS	0	0	0
<b>Gesamt</b>	184	181	3

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-126: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>WHO-ICTRP</b>				
1	EUCTR2016-004368-21-IT	Phase II study on clear cells sarcoma. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004368-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004368-21</a>	A1
2	EUCTR2017-003353-41-GB	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma. 2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41</a>	A1
3	EUCTR2018-000413-20-FI	A study to determine whether the addition of TSR-042, followed by the use of niraparib with TSR-042, delays recurrence of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. 2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
4	EUCTR2018-001316-29-DE	A Phase II Study of Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. 2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29</a>	A1
5	EUCTR2019-001138-32-SE	Platform Study of belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM. 2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32</a>	A1
6	EUCTR2019-002662-12-FR	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN. 2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12</a>	A2
7	EUCTR2019-004875-38-IT	The induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38</a>	A1
8	EUCTR2020-000109-10-IT	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10</a>	A1
9	EUCTR2020-000146-33-DE	Trial on Niraparib-dostarlimab vs physician's choice Chemotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33). 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33</a>	A1
10	EUCTR2020-000146-33-IT	Trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEMotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33). 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33</a>	A1
11	EUCTR2020-002327-11-DE	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non squamous Non small Cell Lung Cancer. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
12	EUCTR2020-002327-11-IT	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non squamous Non small Cell Lung Cancer. 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11</a>	A1
13	EUCTR2020-002359-39-ES	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39</a>	A1
14	EUCTR2020-002359-39-GB	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39</a>	A1
15	EUCTR2020-002766-14-FR	Combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14</a>	A2
16	EUCTR2021-002124-21-ES	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2022	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21</a>	A2
17	EUCTR2021-002124-21-IT	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2022	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21</a>	A2
18	EUCTR2021-005115-32-NL	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. 2022	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32</a>	A1
19	EUCTR2022-003289-18-DE	Phase 2 Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18</a>	A1
20	EUCTR2022-003289-18-IT	Phase 2 Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18</a>	A1



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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
21	JPRN-jRCT2011230016	Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer (AZUR-2). 2023	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011230016">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011230016</a>	A1
22	jRCT2031210338	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210338">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210338</a>	A5
23	jRCT2031220077	Phase 1 First Time in Human (FTIH), Open Label Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220077">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220077</a>	A5
24	JPRN-jRCT2031220403	Phase 1 First-Time-in-Human, Open-Label Study of GSK4381562 Administered to Participants with Advanced Solid Tumors. 2022	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220403">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220403</a>	A5
25	JPRN-jRCT2031220656	A Phase 2 Study With Dostarlimab Monotherapy in Participants With Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer (AZUR-1). 2023	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220656">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220656</a>	A5
26	JPRN-jRCT2031230371	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants with PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2023	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230371">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230371</a>	A1
27	JPRN-jRCT2041230056	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti-Programmed Death-ligand 1 (PD-[L]1) Therapy and Chemotherapy (COSTAR Lung). 2023	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041230056">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041230056</a>	A1
28	jRCT2051220100	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 2022	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220100">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220100</a>	A1
29	KCT0008758	A three-arm randomized phase II study of Dostarlimab alone or with Bevacizumab versus nonplatinum chemotherapy in recurrent gynecological clear cell carcinoma. 2023	<a href="https://cris.nih.gov/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25457">https://cris.nih.gov/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25457</a>	A2
30	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. 2009	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01042379">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01042379</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
31	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors. 2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715284">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02715284</a>	A5
32	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1). 2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723955">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723955</a>	A5
33	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER). 2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02817633">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02817633</a>	A1
34	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer. 2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03016338</a>	A5
35	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors. 2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250832">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250832</a>	A5
36	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. 2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785</a>	A5
37	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants. 2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308942">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308942</a>	A1
38	NCT03574779	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Novel Treatment Combinations in Participants With Ovarian Cancer. 2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574779</a>	A1
39	NCT03602859	A Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. 2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602859</a>	A1
40	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. 2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651206</a>	A2
41	NCT03680508	TSR-022 (Anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Liver Cancer. 2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680508">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680508</a>	A1
42	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739710">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739710</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
43	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-Dostarlimab and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049</a>	A1
44	NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC). 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833479">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833479</a>	A2
45	NCT03843359	Phase 1 First Time in Human (FTIH), Open Label Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03843359">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03843359</a>	A5
46	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471</a>	A1
47	NCT03955978	TSR-042 in Addition to Standard of Care Definitive Radiation for Inoperable Endometrial Cancer. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955978</a>	A2
48	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04068753</a>	A1
49	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5). 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200</a>	A1
50	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor Cobolimab (TSR-022) and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139902">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139902</a>	A1
51	NCT04165772	Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Solid Tumors. 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165772</a>	A5
52	NCT04274023	Study on TSR-042 in Advanced Clear Cell Sarcoma. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04274023">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04274023</a>	A1
53	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313504</a>	A1
54	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
55	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446351">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04446351</a>	A5
56	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493060</a>	A1
57	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors (SCOOP). 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544995</a>	A5
58	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581824">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581824</a>	A1
59	NCT04584255	Niraparib + Dostarlimab In BRCA Mutated Breast Cancer. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584255">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584255</a>	A1
60	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04673448">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04673448</a>	A1
61	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment. 2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679064">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679064</a>	A1
62	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04701307">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04701307</a>	A1
63	NCT04774419	Radiation and Dostarlimab in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04774419">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04774419</a>	A5
64	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04779151">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04779151</a>	A5
65	NCT04837209	Radiation, Immunotherapy and PARP Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04837209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04837209</a>	A1
66	NCT04895046	Maintenance Niraparib and Dostarlimab in Advanced Cholangiocarcinoma. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895046">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895046</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
67	NCT04926324	A Safety Study Adding Niraparib and Dostarlimab to Radiation Therapy for Rectal Cancers. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04926324">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04926324</a>	A1
68	NCT04940637	UNITO-001-A Phase II Study in HRR/PDL1 Positive MPM/NSCLC. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04940637">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04940637</a>	A1
69	NCT04983745	Niraparib and Dostarlimab in HRD Solid Tumors. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04983745">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04983745</a>	A5
70	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05060432">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05060432</a>	A5
71	NCT05065021	Using Genetic Profile to Determine the Treatment for Patients With Ovarian Cancer Who Previously Received a PARP-inhibitor. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05065021">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05065021</a>	A5
72	NCT05126342	Study to Estimate Efficacy of Combining Dostarlimab and Niraparib in Relapsed EOC After Treatment With PARPi. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05126342">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05126342</a>	A1
73	NCT05201547	Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chimiotherapy vs Dostarlimab in First Line. 2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547</a>	A2
74	NCT05239546	Single Arm Study of Neoadjuvant Dostarlimab in Stage II and III Deficient Mismatch Repair Colon Cancers. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05239546">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05239546</a>	A1
75	NCT05277051	First-Time-in-Human Study of GSK4381562 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05277051">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05277051</a>	A5
76	NCT05405192	Dostarlimab in Chemoresistant Gestational Trophoblastic Neoplasia. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05405192">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05405192</a>	A1
77	NCT05526989	Study of the Combination Dostarlimab With Niraparib In Patients With Penile Carcinoma. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526989">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526989</a>	A1
78	NCT05559879	Cabozantinib and Dostarlimab in Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559879</a>	A5
79	NCT05646082	Imperial College London. Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Dostarlimab in Combination Antiretroviral Therapy (cART) Refractory HIV Associated Kaposi Sarcoma. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05646082">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05646082</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
80	NCT05700721	Phase II Trial of the PARP Inhibitor Niraparib and PD-1 Inhibitor Dostarlimab in Patients With Advanced Cancers With Active Progressing Brain Metastases (STARLET). 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05700721">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05700721</a>	A1
81	NCT05723562	A Phase 2 Study With Dostarlimab Monotherapy in Participants With Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05723562">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05723562</a>	A1
82	NCT05728814	Dostarlimab in Patients With Recurrent or dMMR/MSI-H Endometrial Cancer. 2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05728814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05728814</a>	A5
83	NCT05751629	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TSR-042, Bevacizumab, and Niraparib in Participants With Recurrent Ovarian Cancer. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05751629">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05751629</a>	A1
84	NCT05784012	Two-cohort Study of Niraparib and Dostarlimab Plus (Chemo)RadIotherapy in Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (RADIANT). 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05784012">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05784012</a>	A1
85	NCT05819892	M. D. Anderson Cancer Center. Phase I Trial Testing the Safety and Tolerability of Chemoradiation Followed by Chemotherapy + Dostarlimab for Stage IIIC, Node Positive, Endometrial Cancer. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05819892">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05819892</a>	A3
86	NCT05855200	GlaxoSmithKline. Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855200">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855200</a>	A1
87	NCT05855811	Centre Leon Berard. PREventing Second Cancers With DOSTARlimab. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855811">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855811</a>	A1
88	NCT05870761	Casey Cosgrove. Combination Niraparib and Dostarlimab Therapy for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05870761">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05870761</a>	A1
89	NCT06023862	Yonsei University. A Three-arm Randomized Phase II Study of Dostarlimab Alone or With Bevacizumab Versus Nonplatinum Chemotherapy in Recurrent Gynecological Clear Cell Carcinoma: DOVE (APGOT-ov7/ ENGOT-ov80 Study). 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06023862">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06023862</a>	A2

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
90	NCT06059495	Gercor Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. Watch-and-Wait Approach With Dostarlimab in Localized dMMR/MSI-H Gastric Cancer: GERCOR Phase II Study. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06059495">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06059495</a>	A1
91	NCT06062420	GlaxoSmithKline. Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants With PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06062420">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06062420</a>	A1
92	NCT06065462	M. D. Anderson Cancer Center. Safety and Efficacy of Targeting PP2A in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using Dostarlimab and LB-100. 2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065462">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065462</a>	A1
<b>ClinicalTrials.gov</b>				
1	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. 2030	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01042379">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01042379</a>	A1
2	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors. 2016	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02715284">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02715284</a>	A5
3	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1). 2016	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02723955">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02723955</a>	A5
4	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER). 2024	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02817633">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02817633</a>	A5
5	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03016338">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03016338</a>	A5
6	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors. 2017	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03250832">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03250832</a>	A5
7	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03307785">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03307785</a>	A5
8	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants. 2017	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03308942">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03308942</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
9	NCT03574779	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Novel Treatment Combinations in Participants With Ovarian Cancer. 2024	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03574779">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03574779</a>	A1
10	NCT03602859	European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. A Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. 2018	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03602859">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03602859</a>	A1
11	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651206">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651206</a>	A2
12	NCT03654833	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03654833">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03654833</a>	A1
13	NCT03680508	TSR-022 (Anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients With Liver Cancer. 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03680508">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03680508</a>	A1
14	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03739710">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03739710</a>	A1
15	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-Dostarlimab and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03806049">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03806049</a>	A1
16	NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC). 2025	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03833479">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03833479</a>	A1
17	NCT03843359	Phase 1 First Time in Human (FTIH), Open Label Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03843359">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03843359</a>	A5
18	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer. 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955471">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955471</a>	A1
19	NCT03955978	TSR-042 in Addition to Standard of Care Definitive Radiation for Inoperable Endometrial Cancer. 2025	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955978">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03955978</a>	A5



#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
20	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04068753">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04068753</a>	A1
21	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5). 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04126200">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04126200</a>	A1
22	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) vs. Combination of Tim-3 Inhibitor Cobolimab (TSR-022) and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04139902">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04139902</a>	A1
23	NCT04165772	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Inc Tesaro. Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Solid Tumors. 2019	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04165772">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04165772</a>	A5
24	NCT04274023	Study on TSR-042 in Advanced Clear Cell Sarcoma. 2024	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274023">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274023</a>	A1
25	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04313504">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04313504</a>	A1
26	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04409002">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04409002</a>	A1
27	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04446351">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04446351</a>	A5
28	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04493060">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04493060</a>	A1
29	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Pediatric Participants With Solid Tumors (SCOOP). 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04544995">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04544995</a>	A5
30	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04581824">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04581824</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
31	NCT04584255	Niraparib + Dostarlimab In BRCA Mutated Breast Cancer. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04584255">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04584255</a>	A1
32	NCT04655976	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti-Programmed Death-ligand 1 (PD- L 1) Therapy and Chemotherapy. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04655976">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04655976</a>	A1
33	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. 2024	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04673448">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04673448</a>	A1
34	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04679064">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04679064</a>	A1
35	NCT04681469	Induction and Maintenance Treatment With PARP Inhibitor and Immunotherapy in HPV-negative HNSCC. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04681469">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04681469</a>	A1
36	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04701307">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04701307</a>	A1
37	NCT04774419	Radiation and Dostarlimab in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04774419">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04774419</a>	A5
38	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04779151">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04779151</a>	A5
39	NCT04837209	Radiation, Immunotherapy and PARP Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04837209">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04837209</a>	A1
40	NCT04895046	Maintenance Niraparib and Dostarlimab in Advanced Cholangiocarcinoma. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04895046">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04895046</a>	A1
41	NCT04926324	A Safety Study Adding Niraparib and Dostarlimab to Radiation Therapy for Rectal Cancers. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04926324">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04926324</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
42	NCT04940637	UNITO-001- Study in HRR/PDL1 Positive MPM/NSCLC. 2020	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04940637">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04940637</a>	A1
43	NCT04983745	Niraparib and Dostarlimab in HRD Solid Tumors. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04983745">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04983745</a>	A5
44	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05060432">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05060432</a>	A5
45	NCT05065021	Using Genetic Profile to Determine the Treatment for Patients With Ovarian Cancer Who Previously Received a PARP-inhibitor. 2025	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05065021">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05065021</a>	A1
46	NCT05126342	Study to Estimate Efficacy of Combining Dostarlimab and Niraparib in Relapsed EOC After Treatment With PARPi. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05126342">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05126342</a>	A1
44 7	NCT05201547	Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chimiotherapy vs Dostarlimab in First Line. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05201547">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05201547</a>	A2
48	NCT05239546	Single Arm Study of Neoadjuvant Dostarlimab in Stage II and III Deficient Mismatch Repair Colon Cancers. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05239546">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05239546</a>	A1
49	NCT05277051	First-Time-in-Human Study of GSK4381562 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05277051">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05277051</a>	A5
50	NCT05405192	Dostarlimab in Chemoresistant Gestational Trophoblastic Neoplasia. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05405192">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05405192</a>	A1
51	NCT05526989	Study of the Combination Dostarlimab With Niraparib In Patients With Penile Carcinoma. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05526989">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05526989</a>	A1
52	NCT05559879	Cabozantinib and Dostarlimab in Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05559879">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05559879</a>	A5
53	NCT05565378	A Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05565378">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05565378</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
54	NCT05646082	Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Dostarlimab in Combination Antiretroviral Therapy (cART) Refractory HIV Associated Kaposi Sarcoma. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05646082">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05646082</a>	A1
55	NCT05700721	Phase II Trial of the PARP Inhibitor Niraparib and PD-1 Inhibitor Dostarlimab in Patients With Advanced Cancers With Active Progressing Brain Metastases (STARLET). 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05700721">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05700721</a>	A1
56	NCT05723562	A Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05723562">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05723562</a>	A1
57	NCT05728814	Dostarlimab in Patients With Recurrent or dMMR/MSI-H Endometrial Cancer. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05728814">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05728814</a>	A5
58	NCT05732389	Immunotherapy in Patients With Early dMMR Rectal Cancer. 2025	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05732389">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05732389</a>	A1
59	NCT05751629	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TSR-042, Bevacizumab, and Niraparib in Participants With Recurrent Ovarian Cancer. 2022	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05751629">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05751629</a>	A1
60	NCT05784012	Two-cohort Study of Niraparib and Dostarlimab Plus (Chemo)RadIotherapy in Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05784012">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05784012</a>	A1
61	NCT05819892	Phase I Trial Testing the Safety and Tolerability of Chemoradiation Followed by Chemotherapy + Dostarlimab for Stage IIIC, Node Positive, Endometrial Cancer. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05819892">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05819892</a>	A2
62	NCT05855200	Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05855200">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05855200</a>	A1
63	NCT05855811	. PREventing Second Cancers With DOSTARlimab. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05855811">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05855811</a>	A1
64	NCT05870761	Combination Niraparib and Dostarlimab Therapy for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05870761">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05870761</a>	A1
65	NCT05934214	EXploring Immune-related Adverse Events of Immune checkpointT Inhibitors Using VigiBase, the WHO Pharmacovigilance Database. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05934214">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05934214</a>	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
66	NCT06023862	A Three-arm Randomized Phase II Study of Dostarlimab Alone or With Bevacizumab Versus Nonplatinum Chemotherapy in Recurrent Gynecological Clear Cell Carcinoma: DOVE (APGOT-ov7/ ENGOT-ov80 Study). 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06023862">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06023862</a>	A2
67	NCT06059495	Watch-and-Wait Approach With Dostarlimab in Localized dMMR/MSI-H Gastric Cancer: GERCOR Phase II Study. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06059495">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06059495</a>	A1
68	NCT06062420	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants With PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2023	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06062420">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06062420</a>	A1
69	NCT06065462	Pharma, Lixte. Safety and Efficacy of Targeting PP2A in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using Dostarlimab and LB-100. 2024	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06065462">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06065462</a>	A5
<b>EU-CTR</b>				
1	2016-004368-21	Phase II study on TSR-042 in advanced clear cells sarcoma. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004368-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004368-21</a>	A1
2	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma. 2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41</a>	A1
3	2018-000413-20	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-mucinous Epithelial Ovarian Cancer. 2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20</a>	A1
4	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. 2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29</a>	A1
5	2018-002155-15	A randomized, open label, phase II trial of Anti-PD1, TSR-042, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation. 2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002155-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002155-15</a>	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
6	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) – DREAMM 5. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32</a>	A1
7	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12</a>	A2
8	2019-004875-38	The induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38</a>	A1
9	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10</a>	A1
10	2020-000146-33	Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33). 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33</a>	A1
11	2020-002327-11	A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11</a>	A1
12	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39</a>	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
13	2020-002766-14	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors. 2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14</a>	A2
14	2020-003433-37	A Randomized, Open-Label Phase 2/3 Study Comparing Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed On Prior Anti-PD-(L)1 Therapy And Chemoterahpie (Costar Lung). 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37</a>	A1
15	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway. 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35</a>	A5
16	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. 2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29</a>	A5
17	2021-002124-21	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2022	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21</a>	A2
18	2021-005115-32	A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. 2022	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32</a>	A1
19	2022-003289-18	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study with Dostarlimab Monotherapy in Participants with Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18</a>	A1
20	2023-000183-65	Phase Ib/II non-randomized non-comparative two-cohort study of Niraparib and Dostarlimab plus (Chemo)Radiotherapy in Locally-Advanced head and Neck squamous cell carcinoma (RADIANT). 2023	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000183-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000183-65</a>	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 213361 (RUBY)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen mit rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Gesamtpopulation)</li> <li>• Patientinnen mit dMMR/MSI-H und rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (dMMR/MSI-H-Population)</li> </ul> <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p>Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der jeweiligen Population bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreien Überlebens (PFS; Prüfarzt) für Gesamtpopulation und dMMR/MSI-H-Population</li> <li>• Gesamtüberleben (OS) für Gesamtpopulation</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p>Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der jeweiligen Population bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreien Überlebens (PFS; BICR)</li> <li>• Objektiver Ansprechrate (ORR; BICR und Prüfarzt)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR; BICR und Prüfarzt)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (DCR; BICR und Prüfarzt)</li> <li>• Progressionsfreien Überlebens 2 (PFS2)</li> <li>• Patientenberichteter Endpunkte (zu krankheitsspezifischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität)</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>

<sup>24</sup> Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Die Darstellungen in dieser Tabelle beziehen sich nur auf den für die Nutzenbewertung relevanten Part 1 der Studie 213361 (RUBY). Auf Inhalte, die nur Part 2 der Studie 213361 (RUBY) betreffen, wird nicht näher eingegangen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p><b>Hypothesen:</b></p> <p><u>Hypothese 1 (H1):</u> Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das PFS gemäß RECIST v.1.1 (Prüfarzt) bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H und primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2).</p> <p>Hypothese 2 (H2): Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das PFS gemäß RECIST v.1.1 (Prüfarzt) bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2).</p> <p>Hypothese 3 (H3): Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das OS bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2).</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, 2-teilig</p> <p><u>Teil 1:</u></p> <p>Randomisierung erfolgt 1:1 in folgende Behandlungsgruppen:</p> <p><i>Arm 1:</i> Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel mit nachfolgender Behandlung mit Dostarlimab</p> <p><i>Arm 2:</i> Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel mit nachfolgender Behandlung mit Placebo</p> <p><b>Stratifizierung der Randomisierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H oder MMRp/MSS)</li> <li>• Vorangegangener Beckenradiotherapie (ja oder nein)</li> <li>• Krankheitsstatus (primär FIGO-Stadium III, primär FIGO-Stadium IV, rezidivierend)</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 (Version 2.0, 11. November 2020):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der Studie um 213361 (RUBY) Part 2</li> <li>• Änderung des primären Endpunkts PFS (Prüfarzt) in PFS (BICR)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p><b>Amendment 2 (Version 3.0, 23. September 2021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des statistischen Designs von 213361 (RUBY) Part 1, um sowohl PFS als auch OS als duale primäre Endpunkte mit alpha-Splitting (einseitig 0,02 für PFS und einseitig 0,005 für OS) einzubeziehen, was auch ein alpha-Recycling von PFS zu OS ermöglicht</li> <li>• Änderung des ursprünglich geplanten Hochberg-Verfahrens zur Multiplizitätskontrolle der Hypothesentests für PFS zu einer hierarchischen Teststrategie für den primären Endpunkt PFS in der dMMR/MSI-H-Population, gefolgt von der Gesamtpopulation</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (Version 4.0, 31. März 2022):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des primären Endpunkts PFS (BICR) zu PFS (Prüfarzt) → <i>wie im ursprünglichen Protokoll</i></li> <li>• Änderung des primären Endpunkts PFS (BICR) zu einem sekundären Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> <li>- 213361 (RUBY) wurde ursprünglich mit PFS (Prüfarzt) als primärem Ziel konzipiert, das mit der 1. Protokolländerung (11. November 2020) in PFS (BICR) geändert wurde, um das Risiko einer Verzerrung im Zusammenhang mit einer möglichen Entblindung während der Covid-19-Pandemie zu verringern.</li> <li>- Das potentielle Risiko des Bias, das zu der anfänglichen Änderung des primären Ziels geführt hat, trat nicht ein, da lediglich 4 Patientinnen an einem Standort in den USA entblindet wurden. Der primäre Endpunkt wurde deshalb auf das ursprüngliche Design des PFS (Prüfarzt) zurückgesetzt.</li> </ul> </li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patientin, die mindestens 18 Jahre alt und in der Lage ist, die Studienverfahren zu verstehen, und die durch schriftliche Vorlage einer Einwilligungserklärung zustimmt, an der Studie teilzunehmen.</li> <li>2) Die Patientin leidet an einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom.</li> <li>3) Beim Screening muss eine ausreichend große Tumorgewebsprobe der Patientin für den MMR/MSI-Status-Test zur Verfügung stehen.</li> </ol> <p><i>Hinweis: Die Qualität der Tumorgewebeprobe muss während des Screenings vom Zentrallabor bestätigt</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p data-bbox="746 275 1369 338"><i>werden. Ohne Bestätigung durch das Zentrallabor sollten die Patientinnen nicht randomisiert werden.</i></p> <p data-bbox="699 383 1385 656">4) Bei der Patientin muss ein primäres Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV (siehe Einteilung der Stadien laut International Federation of Gynecology and Obstetrics) oder das erste Rezidiv des Endometriumkarzinoms mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Heilung durch Bestrahlungstherapie oder chirurgischen Eingriff oder eine Kombination davon vorliegen, und sie muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="746 663 1374 936">a) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIA bis IIIC1 mit Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung laut RECIST v.1.1 basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Unbestimmte Läsionen oder Läsionen, die für postoperative Veränderungen stehen können, sollten per Biopsie untersucht und das Vorhandensein eines Tumors bestätigt werden.</li> <li data-bbox="746 943 1390 1182">b) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIC1 mit Karzinosarkom, klarzellige, seröse oder gemischte Histologie (mit <math>\geq 10\%</math> Karzinosarkom, klarzellige oder seröse Histologie), unabhängig vom Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung bei Untersuchung mithilfe von bildgebenden Verfahren.</li> <li data-bbox="746 1189 1353 1323">c) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIC2 oder Stadium IV, unabhängig vom Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung.</li> <li data-bbox="746 1330 1385 1429">d) Bei der Patientin tritt die Tumorerkrankung zum ersten Mal wieder auf, und sie hat zuvor noch keine systemische Antitumorthherapie erhalten.</li> <li data-bbox="746 1435 1358 1608">e) Die Patientin hat zuvor eine neoadjuvante/adjuvante systemische Antitumorthherapie erhalten; <math>\geq 6</math> Monate nach Abschluss trat der Tumor wieder auf oder das Fortschreiten der Erkrankung (PD, progression of disease) ein (erstes Rezidiv).</li> </ul> <p data-bbox="751 1659 1390 1727"><i>Hinweis: Patientinnen mit Sarkomen der Gebärmutter sind nicht zugelassen.</i></p> <p data-bbox="699 1783 1353 1850">5) Die Patientin hat einen ECOG-Performance-Score von 0 oder 1.</p> <p data-bbox="699 1856 1353 1924">6) Die Patientin verfügt über eine adäquate Organfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="746 1930 1270 1953">a) Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1500</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li data-bbox="746 1960 1171 1982">b) Thrombozyten <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>c) Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl oder <math>\geq 5,6</math> mmol/l</p> <p>d) Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatininclearance <math>\geq 50</math> ml/min mithilfe der Cockcroft-Gault-Gleichung für Patientinnen mit Kreatininspiegeln <math>&gt; 1,5 \times</math> ONG der Einrichtung</p> <p>e) Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ONG und direktes Bilirubin <math>\leq 1 \times</math> ONG</p> <p>f) Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase <math>\leq 2,5 \times</math> ONG, sofern keine Lebermetastasen vorliegen; in diesem Fall muss der Wert bei <math>\leq 5 \times</math> ONG liegen</p> <p>g) International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT) <math>\leq 1,5 \times</math> ONG und aktivierte partielle Thromboplastinzeit <math>\leq 1,5 \times</math> ONG. Patientinnen, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, müssen eine PT oder partielles Thromboplastin innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Anwendung von Antikoagulanzen haben.</p> <p>7) Die von der Patientin angewandte Empfängnisverhütung sollte mit den lokal geltenden Vorschriften in Bezug auf Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien übereinstimmen. Eine Patientin kommt für die Teilnahme nur infrage, wenn sie nicht schwanger ist und nicht stillt, und wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</p> <p>a) Bei der Patientin handelt es sich um eine Frau, die nicht gebärfähig ist,</p> <p><b>ODER</b></p> <p>b) Die Patientin ist eine gebärfähige Frau, und wendet während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Verhütungsmethode an.</p> <p>- Gebärfähige Frauen müssen innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen negativen hochsensiblen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum, gemäß lokalen Vorschriften) vorlegen. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden kann (z. B. bei einem mehrdeutigen Ergebnis), ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen muss die Patientin von der Teilnahme ausgeschlossen werden, wenn der Serum-Schwangerschaftstest positiv ausfällt.</p> <p><i>Hinweis: Definition einer Nicht-Gebärfähigkeit, Gebärfähigkeit, Sicherheit der Verhütungsmethode sowie Anforderungen in Bezug auf Schwangerschaftstests ist dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Die Patientin hat eine neoadjuvante/adjuvante systemische Antitumorthérapie für die primäre Tumorerkrankung im Stadium III oder IV erhalten und: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) hatte kein Rezidiv oder PD vor der ersten Dosis in der Studie ODER</li> <li>b) hatte vor der ersten Dosis in der Studie innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Antitumorthérapie ein Rezidiv oder PD</li> </ol> <p><i>Hinweis: Niedrigdosiertes Cisplatin zur Sensibilisierung bei der Bestrahlung oder Hormonthérapien schließen die Patientinnen nicht von einer Teilnahme an der Studie aus.</i></p> </li> <li>2) Die Patientin hatte &gt; 1 Rezidiv des Endometriumkarzinoms.</li> <li>3) Die Patientin hat zuvor eine Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder antiprogrammierten Zelltod-Ligand 2-Inhibitor erhalten.</li> <li>4) Die Patientin hat innerhalb von 21 Tagen oder eines Zeitraums, der weniger als der 5-fachen Halbwertszeit der jüngsten Therapie entspricht, vor Studientag 1 eine vorangehende Krebstherapie (Chemotherapie, gezielte Therapien, Hormonthérapie, Radiotherapie oder Immuntherapie) erhalten, je nachdem, was kürzer ist. <p><i>Hinweis: Palliative Bestrahlungstherapie in einem kleinen Bereich <math>\geq 1</math> Woche vor Tag 1 der Studienbehandlung kann zugelassen werden.</i></p> </li> <li>5) Die Patientin hat eine gleichzeitige bösartige Erkrankung, oder die Patientin hatte eine vorausgehende invasive bösartige Erkrankung nicht am Endometrium, bei der sie &lt; 3 Jahre krankheitsfrei ist, oder sie hat in den letzten 3 Jahren für diese bösartige Erkrankung eine aktive Behandlung erhalten. Hautkrebs ausgenommen Melanom ist zugelassen.</li> <li>6) Die Patientin hat bekannte unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem, meningeale Karzinomatose oder beides. <p><i>Hinweis: Die Patientinnen mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, vorausgesetzt sie sind stabil (ohne Nachweis eines PD durch bildgebende Verfahren [mithilfe der gleichen Bildmodalität für jede</i></p> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p><i>Beurteilung, entweder MRT oder CT-Scan] für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, und die neurologischen Symptome sind wieder auf Baseline-Stand), es gibt keinen Nachweis für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen, und sie haben für mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung keine Steroide angewendet.</i></p> <p><i>Meningeale Karzinomatose schließt eine Patientin unabhängig von der klinischen Stabilität von der Teilnahme an der Studie aus.</i></p> <p>7) Die Patientin hat eine bekannte Infektion mit HIV (HIV 1/2-Antikörper).</p> <p>8) Die Patientin hat eine bekannte aktive Hepatitis B (z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. Hepatitis-C-Virus Ribonukleinsäure [qualitativ] wurde erkannt).</p> <p>9) Die Patientin leidet an einer aktiven Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte. Eine Ersatztherapie gilt nicht als Form einer systemischen Therapie (z. B. Schilddrüsenhormon oder Insulin).</p> <p>10) Die Patientin hat eine diagnostizierte Immunschwäche, oder sie erhält eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form einer systemischen Immunsuppressionstherapie in den 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>11) Die Patientin hat sich nicht von einem zytotoxischen, therapieinduzierten UE erholt (d. h. Grad <math>\leq 1</math> oder zurück auf Baseline-Wert) oder hat innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine Transfusion von Blutprodukten (einschließlich Blutplättchen oder Erythrozyten) oder eine Verabreichung von koloniestimulierenden Faktoren (einschließlich des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors [G-CSF], Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors [GM-CSF] oder rekombinantem Erythropoetin) erhalten.</p> <p><i>Hinweis: Patientinnen mit Neuropathie Grad <math>\leq 2</math>, Alopezie Grad <math>\leq 2</math> oder Fatigue Grad <math>\leq 2</math> gelten als Ausnahme für dieses Kriterium und können sich für die Studie eignen.</i></p> <p>12) Die Patientin hat sich vor Beginn der Therapie nicht adäquat von UE oder Komplikationen eines größeren chirurgischen Eingriffs erholt.</p> <p>13) Die Patientin hat eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile von Carboplatin, Paclitaxel oder Dostarlimab oder die sonstigen Bestandteile.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>14) Die Patientin nimmt aktuell an einer Studie teil und erhält eine Studienbehandlung oder hat in den 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation an einer Studie für ein Prüfmedikament teilgenommen und eine Studienbehandlung erhalten oder ein Produkt in der Erprobung verwendet.</p> <p>15) Die Patientin steht aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung, nicht-bösartigen systemischen Erkrankung oder aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, unter einem hohen medizinischen Risiko. Spezifische Beispiele umfassen insbesondere aktive, nicht-infektiöse Pneumonitis, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmie, kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 90 Tage), unkontrollierte Erkrankung mit größeren Krampfanfällen, un stabile Rückenmarkskompression, Vena-cava-superior-Syndrom oder eine psychiatrische Erkrankung oder den Missbrauch einer Substanz, wodurch eine Kooperation zur Erfüllung der Anforderungen der Studie (einschließlich des Erhalts einer Einwilligungserklärung) nicht möglich wäre.</p> <p>16) Die Patientin ist schwanger oder stillt oder erwartet, innerhalb der vorgesehenen Studiendauer schwanger zu werden, und zwar ab dem Screening-Besuch bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>17) Die Patientin hat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, während der Studienbehandlung und bis zu 180 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung einen Lebendimpfstoff erhalten oder es ist geplant, dass die Patientin in diesen Zeiträumen einen Lebendimpfstoff erhält.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 108 Studienzentren in 19 Ländern weltweit durchgeführt:</p> <p>USA (49), Deutschland (8), Italien (8), Kanada (5), Niederlande (5), Dänemark (4), Norwegen (4), Finnland (3), Vereinigtes Königreich (3), Türkei (3), Schweden (3), Israel (3), Ukraine (2), Belgien (2), Polen (2), Ungarn (1), Tschechien (1), Belarus (1), Griechenland (1)</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1: Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel:</u></p> <p>Die Patientinnen erhalten Dostarlimab i.v. (500 mg) in Kombination mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen (Q3W) für 6 Zyklen, beginnend mit Zyklus 1 Tag 1 (Studientag 1); gefolgt von Dostarlimab i.v. (1000 mg) alle 6 Wochen (Q6W), beginnend mit Zyklus 7 Tag 1, für bis zu 3 Jahre oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>(PD), inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Entscheidung des Prüfarztes oder Tod.</p> <p><u>Arm 2: Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel:</u> Die Patientinnen erhalten Placebo i.v. in Kombination mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) Q3W für 6 Zyklen, beginnend mit Zyklus 1 Tag 1 (Studientag 1), gefolgt von Placebo i.v. Q6W, beginnend mit Zyklus 7 Tag 1 für bis zu 3 Jahre oder bis PD, inakzeptable Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Entscheidung des Prüfarztes, oder Tod.</p> <p><i>Hinweis: Eine Fortsetzung der Behandlung mit Dostarlimab/Placebo i.v. über 3 Jahre hinaus kann nach Absprache zwischen dem Sponsor und dem Prüfarzt in Betracht gezogen werden.</i></p> <p>Dostarlimab oder Placebo i.v. wird vor der Verabreichung von Carboplatin-Paclitaxel verabreicht. Es wird empfohlen, Paclitaxel vor Carboplatin zu verabreichen; Carboplatin kann jedoch zuerst verabreicht werden, wenn dies die derzeitige institutionelle Praxis vor Ort ist.</p> <p><u>Dosisanpassungen:</u> Dosisreduktionen von Dostarlimab oder Placebo sind nicht zulässig. Für Carboplatin und Paclitaxel waren Dosisreduzierungen im Falle von hämatologischer Toxizität, peripherer Neuropathie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen erlaubt.</p> <p><i>Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p> <p><u>Behandlungsunterbrechungen:</u> Die Behandlung mit Dostarlimab oder Placebo kann aufgrund von Toxizität, v.a. bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irAE) Grad <math>\geq 3</math> sowie weiterer im Studienprotokoll aufgeführten irAE, unterbrochen oder abgebrochen werden.</p> <p><i>Hinweis: Das Studienprotokoll enthält Richtlinien für die Modifikation von Dostarlimab oder Placebo zur Behandlung von spezifischen immunvermittelt unerwünschten Ereignissen (irAEs).</i></p> <p>Sonstige Dosierungsunterbrechungen sind bei medizinischen/chirurgischen Ereignissen oder aus logistischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		Gründen, die nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängen, zulässig (z. B. elektive Operationen, nicht verwandte medizinische Ereignisse, Urlaub der Patientinnen oder Ferien). Die Patientinnen sollten innerhalb von 3 Wochen nach der geplanten Unterbrechung wieder in die Studienbehandlung aufgenommen werden, sofern nicht anders mit dem Sponsor besprochen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS; Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) für die Gesamtpopulation und dMMR/MSI-H-Population</li> <li>• Gesamtüberleben (OS) für Gesamtpopulation</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> (jeweils für die Gesamtpopulation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (BICR)</li> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR; Prüfarzt + BICR)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR; Prüfarzt + BICR)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (DCR; Prüfarzt + BICR)</li> <li>• Krankheitsspezifische Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ EN24 (Modul für Endometriumkarzinome)</li> <li>• PFS2, definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Progression bei der ersten nachfolgenden Antitumorthherapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod aus beliebigem Grund</li> <li>• Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik und Immunogenität</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die infrage kommenden Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert.</p> <p>Für die Berechnung des Stichprobenumfangs werden die folgenden Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dMMR/MSI-Status-unabhängige Population (Gesamtpopulation): Hazard Ratio (HR) von 0,67; entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 10 Monaten in Arm 2 auf 15 Monate in Arm 1</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• dMMR/MSI-H-Population: HR von 0,50; entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 10 Monaten in Arm 2 auf 20 Monate in Arm 1</li> <li>• Verteilung der Patientinnen nach MMR/MSI-Status: 25% mit dMMR/MSI-H und 75% mit MMRp/MSS</li> <li>• Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1</li> <li>• Alpha=0,02 (1-seitig)</li> <li>• Power=~89% für den Test von H1</li> <li>• Aufnahme von Patientinnen in die Studie über einen Zeitraum von 22 Monaten</li> <li>• Annahme einer jährlichen Dropout-Rate von 5%</li> <li>• Exponentialverteilung des PFS</li> </ul> <p>Mit den oben genannten Annahmen und einem gruppensequentiellen Log-Rank-Testdesign mit 2 geplanten Analysen: 1 Interimsanalyse (IA) mit ~84,6 % Information und 1 finalen Analyse (FA), basierend auf einer Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) Alpha-Spending Funktion ist eine Gesamtstichprobengröße von 470 Patientinnen geplant, von denen ~118 Patientinnen voraussichtlich dMMR/MSI-H sein werden.</p> <p>Um die natürliche Verteilung von dMMR/MSI-H (25 %) und MMRp/MSS (75 %) in der Gesamtpopulation der Endometriumkarzinome in dieser Studie beizubehalten, wird die Anzahl der Patientinnen mit dMMR/MSI-H und MMRp/MSS Endometriumkarzinomen auf etwa 120 bzw. 350 begrenzt.</p> <p>Darüber hinaus wird die Gesamtzahl der Patientinnen mit Karzinosarkom auf 50 (ca. 10 %) begrenzt, um eine Überrepräsentation dieser Patientenpopulation zu vermeiden.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zur Prüfung der Hypothese H1 (PFS in der dMMR/MSI-H-Population), wurde eine Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population mit etwa 77 Ereignissen (entspricht ~84,6 % Information) und eine finale Analyse mit 91 Ereignissen geplant.</p> <p>Die Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population basiert auf dem Datenstichtag 28. September 2022, als 66 PFS-Ereignisse in der dMMR/MSI-H-Population beobachtet wurden. Auf Grundlage der tatsächlich beobachteten Anzahl von PFS-Ereignissen wurde die Abbruchgrenze für diese Interimsanalyse auf einen p-Wert von 0,00630 angepasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>Auf Grundlage der positiven Testergebnisse für das PFS in der dMMR/MSI-H-Population (H1) und auch für das PFS in der Gesamtpopulation (H2) bei der Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population, war eine Interimsanalyse zur Prüfung der Hypothese H3 (OS in der Gesamtpopulation) bei etwa 170 Ereignissen und eine finale Analyse bei 321 Ereignissen geplant.</p> <p>Die Interimsanalyse des OS in der Gesamtpopulation erfolgte schließlich zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimsanalyse des PFS für die dMMR/MSI-H-Population, bis zu diesem Zeitpunkt wurden 165 Todesfälle beobachtet. Auf Grundlage der tatsächlich beobachteten Anzahl von Todesfällen wurde die Abbruchgrenze für diese Interimsanalyse mit einem p-Wert von 0,00177 angepasst.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte verblindet unter Verwendung eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H oder MMRp/MSS)</li> <li>• Vorangegangener Beckenradiotherapie (ja oder nein)</li> <li>• Krankheitsstatus (primär FIGO-Stadium III, primär FIGO-Stadium IV, rezidivierend)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 durchgeführt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Das Studienpersonal hat die klinischen Stratifizierungsfaktoren in das elektronische Datenerfassungssystem eingegeben. Die Randomisierung wurde schließlich durch ein IWRS durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen, der Prüfarzt, das Studienpersonal, Studienteam des Sponsors sowie die Repräsentanten des Sponsors waren vom Zeitpunkt der Randomisierung an bis zum Schließen der Datenbank verblindet. War es notwendig einzelne Personen zu entblinden (z.B. bei Notfallentblindung), wurden Verfahren angewandt, die sicherstellten, dass alle anderen Mitarbeiter verblindet blieben.</p> <p>Eine Entblindung war nur aus wichtigen medizinischen Gründen, die vom Prüfarzt festgelegt wurden, und im Falle von bestimmten nicht-dringenden medizinischen Ereignissen durch den Prüfarzt oder entsprechend ausgewähltes Personal erlaubt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verblindete Studienbehandlung war identisch bezüglich des Volumens, Aussehen, Verpackung, Kennzeichnung und Verabreichungszeitpunkt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Analysen umfassen zusammenfassende Statistiken, einschließlich Anzahl und Prozentsatz für kategoriale Variablen und Anzahl der Patientinnen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen.</p> <p>Analysen der Zeit bis zu einem Ereignis werden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Gegebenenfalls werden zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Weitere Einzelheiten sind dem statistischen Analyseplan der Studie zu entnehmen.</p> <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p>Für die primären Wirksamkeitsendpunkte PFS, der durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wird, und OS wird die Verteilung mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, wobei die Randomisierungsstrata (MMR/MSI-Status [dMMR/MSI-H oder MMRp/MSS], vorangegangene externe Beckenbestrahlung [ja oder nein] und Krankheitsstatus primär FIGO-Stadium III oder primär FIGO-Stadium IV oder rezidivierend) berücksichtigt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>Das mediane PFS und OS werden zusammen mit den 95 %-Konfidenzintervallen nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Die stratifizierte Cox-Regression wird zur Schätzung der HR des PFS und OS zusammen mit dem Konfidenzintervall in Verbindung mit dem Signifikanzniveau für die Hypothesenprüfung verwendet.</p> <p>Für 213361 (RUBY) Part 1 werden grafische Ansätze verwendet, um eine starke Kontrolle der Multiplizität bei Mehrfachtests zu ermöglichen. Die Family-wise Error Rate für diese Studie ist mit 2,5 % (einseitig) stark kontrolliert.</p> <p><i>Hinweis: Einzelheiten zu den Regeln für die Behauptung, dass das Hauptziel der Studie erreicht wurde, sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>Zu den sekundären Wirksamkeitsparametern gehören PFS (nach BICR gemäß RECIST v.1.1), ORR (BICR + Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1), DOR (BICR + Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1), DCR (BICR + Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1), PFS2 und Patienten-berichtete Endpunkte (PROs)</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Basierend auf der ITT-Population wurden für die primären Endpunkte PFS (Prüfarzt) und OS folgende explorative Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt;65 Jahre; ≥65 Jahre)</li> <li>• Ethnie (kaukasisch; andere)</li> <li>• Geografische Region (Nord Amerika; Europa; Westeuropa; Osteuropa)</li> <li>• Histologie (endometrioides Karzinom; andere)</li> <li>• Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend)</li> <li>• MMR/MSI-Status zur Baseline (dMMR/MSI-H; MMRp/MSS)</li> <li>• Vorangegangene externe Beckenradiotherapie (ja; nein)</li> <li>• Patientinnen mit „keiner Erkrankung“ zur Baseline</li> </ul> <p>Weitere Subgruppenanalysen wurden für PFS für Patientinnen mit Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen zur Baseline durchgeführt. Post-hoc-Subgruppenanalysen wurden für die MMRp/MSS-Population durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
		<p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt) durchgeführt (auf der Grundlage der ITT-Population, der dMMR/MSI-H-Population und der MMRp/MSS-Population (post-hoc)).</p> <p><i>Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i></p> <p>Ebenfalls wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, OS, ORR, DCR, DOR oder PFS2 für die dMMR/MSI-H- und MMRp/MSS-Populationen durchgeführt, um Unterschiede der MMR/MSI-Klassifizierung gemäß eCRF (mit Source Verification) im Vergleich zu MMR/MSI-Klassifizierung bei Randomisierung zu untersuchen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Arm 1 (Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel):</u></p> <p>a) N = 245 b) N = 241 c) N = 245</p> <p><u>Arm 2 (Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel):</u></p> <p>a) N = 249 b) N = 246 c) N = 249</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Studieneinschluss der ersten Patientin:</u> 7. August 2019</p> <p><u>Studieneinschluss der letzten Patientin:</u> Teil 1 der Studie: 23. Februar 2021</p> <p><u>Datum des Studienberichts:</u> 7. März 2023 (Datenschnitt am 28. September 2022)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) <sup>24</sup>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



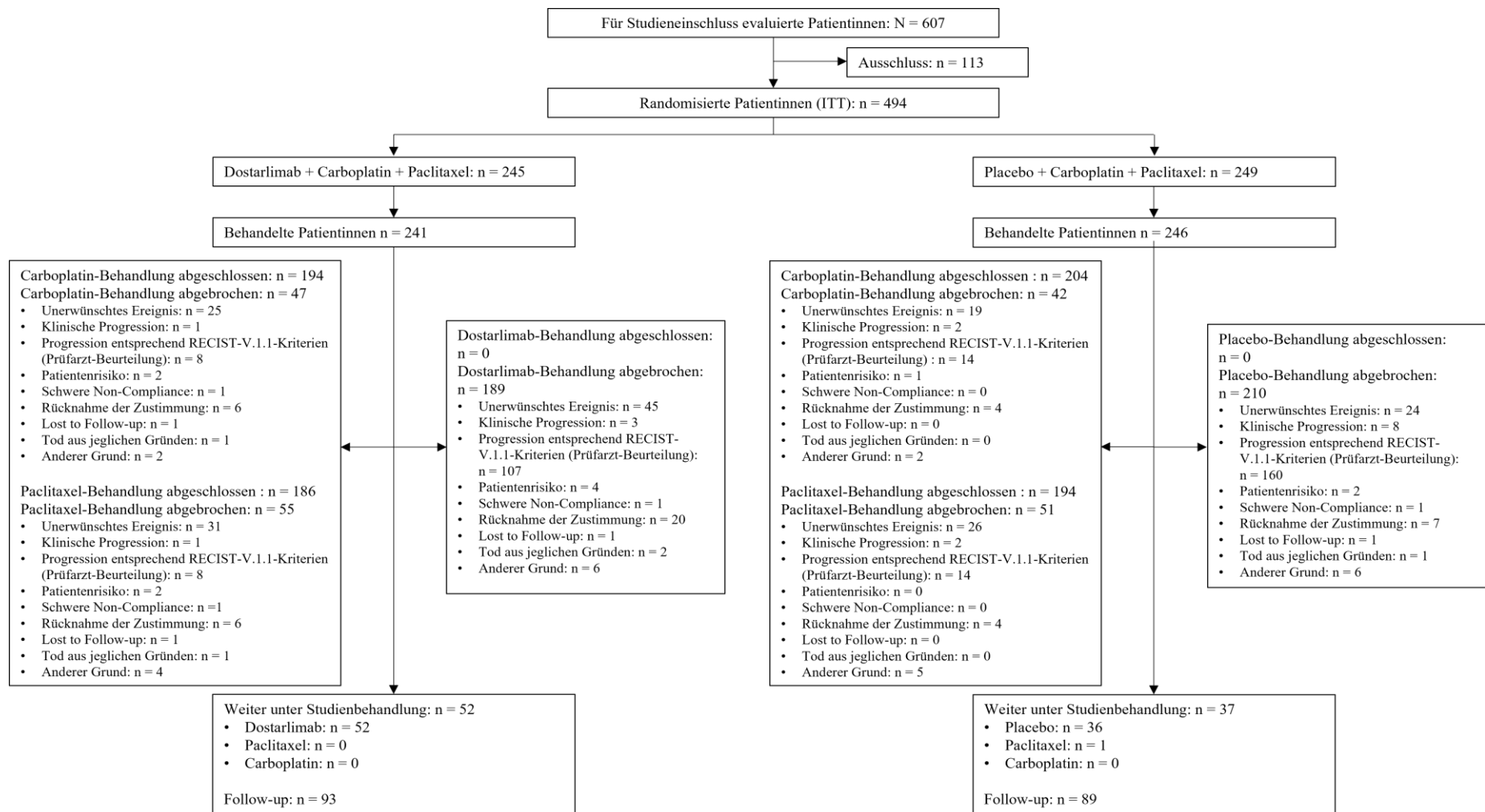


Abbildung 4- 206: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie RUBY Teil 1

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie 213361 (RUBY)

**Studie: 213361 (RUBY)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report – 213361 (RUBY) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde über ein interaktives Web Response-System (IWRS) durchgeführt.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**    **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Study 213361 (RUBY) handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Ebenfalls verblindet waren das Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotential der Studie 213361 (RUBY) wird deshalb als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für  
randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patientinnen, Prüfarzte sowie das Studienpersonal über den gesamten Zeitraum verblindet waren. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde auf Basis der ITT-Population analysiert, wobei alle Patientinnen in die Analysen eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten oder nicht. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben

ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, BICR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war in der Studie 213361 (RUBY) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer bildgebend ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt) definiert. Das „Progressionsfreie Überleben“ wurde dabei sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein

BICR beurteilt. Die Beurteilung erfolgte dabei anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und sowohl durch Prüfarzt als auch durch das BICR anhand objektiver Kriterien beurteilt. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

---

### Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**    **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ war in der Studie 213361 (RUBY) als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach Beginn der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat) definiert. Der Endpunkt wurde dabei durch den Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression beurteilt. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und durch den Prüfarzt anhand objektiver Kriterien beurteilt. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ wurde auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen (Prüfarzt; BICR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie 213361 (RUBY) wurde das Tumoransprechen über drei Endpunkte erhoben.

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrare“ wurde definiert als Anteil der Patientinnen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.

Der Endpunkt „Krankheitskontrollrate“ wurde definiert als Anteil der Patientinnen, die über mindestens 5 Wochen ein vollständiges oder partielles Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung zeigten.

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wurde definiert als Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt).

Die Endpunkte wurden doppelblind erhoben und sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das BICR anhand objektiver Kriterien beurteilt. Alle Endpunkte wurden auf Basis der relevanten ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte zum Tumoransprechen ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für alle drei Endpunkte als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand/Krankheitssymptomatik mittels EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ wurden mittels der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 konnte lediglich für das Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ zur Baseline eine Rücklaufquote von weniger als 70 % festgestellt werden. Fragen, die zu diesem Item gehören, mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline wurde jedoch die gesamte ITT-Population als Grundgesamtheit verwendet – unabhängig, ob sie sexuell aktiv waren oder nicht. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline nicht berücksichtigt. Dagegen wurde für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte die erwartete Rücklaufquote nur basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für diese Erhebungszeitpunkte demensprechend berücksichtigt. Die erhobenen Daten können dementsprechend als aussagekräftig und bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde somit ebenfalls adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ als niedrig bewertet.

---

### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten

selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 konnte lediglich für das Item „Sexueller Genuss“ eine Rücklaufquote zur Baseline von weniger als 70 % festgestellt werden. Fragen, die zu diesem Item gehörten, mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline wurde jedoch die gesamte ITT-Population als Grundgesamtheit verwendet – unabhängig, ob die Patientinnen sexuell aktiv waren oder nicht. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline nicht berücksichtigt. Dagegen wurde für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte die erwartete Rücklaufquote nur basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für diese Erhebungszeitpunkte demensprechend berücksichtigt. Die erhobenen Daten können insgesamt als aussagekräftig und bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als niedrig bewertet.

---

### Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde basierend auf der Erhebung unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse doppelblind erhoben. Die Analyse erfolgte basierend auf der SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.



Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

---