

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Blinded Independent Central Review
CP	Carboplatin-Paclitaxel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC	Endometriumkarzinom
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
IQWiG	Instituts für Gesundheit und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	Immunvermittelte Nebenwirkungen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NBB	Nicht berechenbar
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SOC	System Organ Class nach MedDRA
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	15.01.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Carboplatin-Paclitaxel Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Im Vorfeld der Zulassungserweiterung für die primäre Therapiesituation vom 07.12.2023 fand am 13.10.2023 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2023-B-226) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In diesem wurde durch den G-BA Carboplatin-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bestimmt. In der anschließenden Nutzenbewertung wurde die Wahl des Therapieregimes im Anwendungsgebiet (AWG) von Seiten des Instituts für Gesundheit und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA als nachvollziehbar bewertet.

Eine Übertragung dieser ZVT auf die diesem Dossier zugrunde liegende Population muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Mit der Genehmigung einer Typ II-Variation am 07.12.2023 wurde Dostarlimab, in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel, in der Primärtherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen.

Am 15.01.2025 wurde mit Genehmigung einer weiteren Typ II-Variation die Biomarker-unabhängige Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der ersten Therapielinie erteilt. Damit ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Durch die Biomarker-unabhängige Zulassung umfasst das AWG von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel neben Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS (Mismatch-Reparatur-Profilizienz der DNA/Mikrosatellitenstabilität)-Endometriumkarzinom. Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in der noch nicht bewerteten pMMR/MSS-Population. Dies erfolgt im Kontext der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als primärer Endpunkt der Studie für die gesamte Population im AWG.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie 213361 (RUBY) herangezogen, die die relevante Zulassungsstudie darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet. Die Ergebnisse der dMMR/MSI-H-Population sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der noch nicht bewerteten pMMR/MSS-Population für sämtliche patientenrelevante Endpunkte sowie der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben dargestellt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf der zweiten a priori geplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 22.09.2023. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) basieren auf der ersten a priori geplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 28.09.2022, da der signifikante Behandlungsunterschied für PFS bereits bei der Auswertung dieses ersten Datenschnitts die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt hat.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen mit pMMR/MSS erfolgte basierend auf den Analysen der patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS, Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Für den Gesamtkontext wird der Endpunkt Mortalität für die Gesamt-ITT-Population dargestellt. Diese sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213361 (RUBY) 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	
Gesamt-ITT-Population						
Mortalität^a						
Gesamtüberleben	109/245 (44,5)	44,6 [32,6; NBB]	144/249 (57,8)	28,2 [22,1; 35,6]	0,69 [0,539; 0,890]; 0,0039	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
pMMR-ITT-Population						
Mortalität^a						
Gesamtüberleben	97/192 (50,5)	34,0 [28,6; NBB]	109/184 (59,2)	27,0 [21,5; 35,6]	0,79 [0,602; 1,044]; 0,0986	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Morbidität						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
PFS (Prüfarzt) ^b	116/192 (60,4)	9,9 [9,0; 13,3]	130/184 (70,7)	7,9 [7,6; 9,8]	0,76 [0,592; 0,981]; 0,0177	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS (BICR) ^b	98/192 (51,0)	9,9 [9,5; 14,7]	107/184 (58,2)	8,8 [7,7; 9,7]	0,79 [0,597; 1,038]; 0,0450	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt) ^a	103/192 (53,6)	24,6 [20,1; 32,6]	121/184 (65,8)	15,9 [13,6; 22,0]	0,74 [0,571; 0,970]; 0,0287	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte^a</i>						
EQ-5D-5L VAS	99/192 (51,6)	12,9 [7,0; 21,4]	89/184 (48,4)	19,4 [9,6; 31,3]	1,15 [0,862; 1,535]; 0,3382	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte^a</i>						
Erschöpfung	159/192 (82,8)	1,5 [1,4; 2,1]	147/184 (79,9)	1,4 [1,4; 2,1]	1,10 [0,876; 1,380]; 0,4009	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	128/192 (66,7)	3,4 [2,6; 4,4]	112/184 (60,9)	5,9 [3,5; 11,6]	1,13 [0,870; 1,455]; 0,3670	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	135/192 (70,3)	3,7 [2,8; 5,8]	127/184 (69,0)	4,2 [3,3; 6,5]	0,96 [0,754; 1,231]; 0,7741	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	120/192 (62,5)	3,9 [2,9; 8,9]	121/184 (65,8)	4,0 [3,0; 6,9]	0,93 [0,721; 1,200]; 0,5331	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	100/192 (52,1)	10,1 [5,3; 24,2]	96/184 (52,2)	6,8 [3,8; 19,9]	0,93 [0,700; 1,230]; 0,6210	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	114/192 (59,4)	7,1 [4,2; 12,5]	115/184 (62,5)	8,3 [3,9; 11,6]	0,95 [0,735; 1,237]; 0,7158	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	131/192 (68,2)	2,7 [1,6; 4,0]	111/184 (60,3)	4,3 [2,3; 10,0]	1,19 [0,922; 1,540]; 0,1774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	114/192 (59,4)	6,1 [3,7; 10,5]	100/184 (54,3)	10,3 [7,6; 21,1]	1,27 [0,967; 1,663]; 0,0886	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Finanzielle Schwierigkeiten	80/192 (41,7)	33,4 [18,9; NBB]	70/184 (38,0)	29,4 [19,5; NBB]	1,11 [0,801; 1,528]; 0,5438	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ^a						
Lymphödem	135/192 (70,3)	2,9 [2,3; 3,6]	130/184 (70,7)	3,7 [2,8; 5,6]	1,12 [0,874; 1,428]; 0,3726	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	100/192 (52,1)	9,7 [4,1; 28,5]	95/184 (51,6)	12,8 [4,9; 27,2]	1,03 [0,774; 1,361]; 0,8634	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	99/192 (51,6)	12,1 [7,3; 25,3]	91/184 (49,5)	15,3 [7,4; 33,7]	1,06 [0,794; 1,411]; 0,6926	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	142/192 (74,0)	1,4 [0,9; 1,6]	119/184 (64,7)	1,5 [1,4; 2,3]	1,25 [0,973; 1,593]; 0,0786	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	17/192 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	13/184 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,538; 2,342]; 0,7576	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	99/192 (51,6)	12,8 [6,9; 22,5]	102/184 (55,4)	14,1 [8,5; 20,8]	0,96 [0,726; 1,271]; 0,7733	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	151/192 (78,6)	1,6 [1,4; 2,1]	145/184 (78,8)	1,4 [1,4; 1,8]	0,97 [0,772; 1,230]; 0,8456	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	146/192 (76,0)	2,2 [1,6; 2,8]	137/184 (74,5)	2,1 [1,6; 2,8]	0,99 [0,782; 1,259]; 0,9774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	177/192 (92,2)	0,8 [0,8; 0,8]	170/184 (92,4)	0,8 [0,7; 0,8]	0,96 [0,777; 1,198]; 0,8194	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	138/192 (71,9)	1,4 [1,0; 1,6]	129/184 (70,1)	1,5 [1,4; 2,1]	1,12 [0,875; 1,422]; 0,3638	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 15 Punkte ^a						
EQ-5D-5L VAS	65/192 (33,9)	NBB [NBB; NBB]	58/184 (31,5)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,659; 1,343]; 0,7296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte^a</i>						
Erschöpfung	118/192 (61,5)	5,5 [2,9; 8,3]	117/184 (63,6)	5,6 [2,8; 8,3]	0,99 [0,765; 1,282]; 0,9412	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	47/192 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	43/184 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,637; 1,463]; 0,8578	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	122/192 (63,5)	2,1 [1,4; 3,4]	94/184 (51,1)	5,2 [1,7; NBB]	0,71 [0,539; 0,929]; 0,0118	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dyspnoe	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	38/184 (20,7)	NBB [NBB; NBB]	0,67 [0,441; 1,021]; 0,0608	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	104/192 (54,2)	4,2 [2,7; 11,6]	99/184 (53,8)	6,0 [4,2; 11,3]	1,00 [0,755; 1,317]; 0,9626	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	70/192 (36,5)	NBB [NBB; NBB]	61/184 (33,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,625; 1,249]; 0,4731	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	49/192 (25,5)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,690; 1,541]; 0,8899	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	34/192 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	30/184 (16,3)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,562; 1,504]; 0,7252	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	48/192 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	41/184 (22,3)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,594; 1,370]; 0,6050	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<i>EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte^a</i>						
Lymphödem	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,75 [0,500; 1,135]; 0,1765	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [11,4; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,643; 1,255]; 0,5183	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [16,1; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,610; 1,193]; 0,3508	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) 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	
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	45/192 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	46/184 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	1,11 [0,734; 1,675]; 0,6262	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	11/192 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	7/184 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,329; 2,229]; 0,7482	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	94/192 (49,0)	12,5 [2,8; NBB]	75/184 (40,8)	NBB [5,6; NBB]	0,82 [0,608; 1,119]; 0,1992	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/Taubheitsgefühl	33/192 (17,2)	NBB [NBB; NBB]	26/184 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	0,84 [0,499; 1,399]; 0,4948	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	57/192 (29,7)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,460; 1,033]; 0,0705	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	15/192 (7,8)	NBB [NBB; NBB]	9/184 (4,9)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,246; 1,294]; 0,1707	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacksveränderung	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	20/184 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,528; 1,755]; 0,8986	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a						
<i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</i>						
Globaler Gesundheitsstatus	137/192 (71,4)	3,4 [2,8; 4,1]	129/184 (70,1)	3,8 [2,3; 6,1]	0,97 [0,762; 1,238]; 0,8325	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	133/192 (69,3)	2,8 [2,2; 3,5]	123/184 (66,8)	4,2 [2,8; 7,1]	1,20 [0,933; 1,532]; 0,1559	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	145/192 (75,5)	2,4 [2,1; 3,0]	132/184 (71,7)	3,1 [2,1; 4,2]	1,13 [0,893; 1,440]; 0,2976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	13,9 [7,7; 25,3]	100/184 (54,3)	9,3 [6,1; 17,8]	0,88 [0,664; 1,164]; 0,3754	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	140/192 (72,9)	3,5 [2,3; 4,2]	142/184 (77,2)	2,5 [2,1; 3,5]	0,88 [0,692; 1,114]; 0,2911	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Soziale Funktion	139/192 (72,4)	2,8 [2,1; 3,5]	125/184 (67,9)	3,3 [2,2; 5,5]	1,14 [0,890; 1,451]; 0,3068	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	39/192 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	27/184 (14,7)	NBB [NBB; NBB]	1,43 [0,878; 2,346]; 0,1503	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	18/184 (9,8)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,668; 2,299]; 0,4894	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	13/192 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	10/184 (5,4)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,470; 2,504]; 0,8480	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						
Globaler Gesundheitsstatus	89/192 (46,4)	12,6 [6,3; NBB]	91/184 (49,5)	14,3 [2,8; NBB]	1,07 [0,799; 1,437]; 0,6360	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	70/192 (36,5)	NBB [26,9; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,611; 1,217]; 0,4047	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	79/192 (41,1)	NBB [10,8; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [16,4; NBB]	0,87 [0,633; 1,209]; 0,4073	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	8,7 [4,6; 23,1]	82/184 (44,6)	32,2 [4,4; NBB]	0,89 [0,666; 1,201]; 0,4373	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	67/192 (34,9)	NBB [NBB; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,681; 1,368]; 0,8417	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	77/192 (40,1)	NBB [11,0; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [29,2; NBB]	0,95 [0,689; 1,319]; 0,7558	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	60/184 (32,6)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,848; 1,786]; 0,2743	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Sexuelle Aktivität	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	0,91 [0,613; 1,344]; 0,6205	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	8/192 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	8/184 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,485; 3,583]; 0,5866	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
pMMR-SAS-Population						
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten^a						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (ergänzend dargestellt)	189/189 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	181/181 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	1,27 [1,026; 1,577]; 0,0222	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	135/189 (71,4)	3,5 [2,6; 4,1]	105/181 (58,0)	4,2 [3,4; 8,7]	1,36 [1,049; 1,755]; 0,0194	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	79/189 (41,8)	31,8 [12,3; NBB]	48/181 (26,5)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,204; 2,487]; 0,0027	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Tödliche unerwünschte Ereignisse	3/189 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	50/189 (26,5)	NBB [34,7; NBB]	29/181 (16,0)	NBB [37,8; NBB]	1,61 [1,012; 2,567]; 0,0420	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	102/189 (54,0)	9,5 [4,1; 15,7]	65/181 (35,9)	NBB [27,1; NBB]	1,59 [1,157; 2,173]; 0,0036	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	89/189 (47,1)	13,8 [7,4; NBB]	58/181 (32,0)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [1,068; 2,086]; 0,0171	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere immu- vermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	30/189 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	15/181 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	2,10 [1,110; 3,956]; 0,0196	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	3,76 [1,060; 13,334]; 0,0277	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	86/189 (45,5)	12,5 [9,5; NBB]	39/181 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,631; 3,518]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	36/189 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	3,64 [1,804; 7,358]; 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrino- pathien ^d	28/189 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,01 [1,749; 9,205]; 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	13/189 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3,17 [1,033; 9,727]; 0,0331	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	74/189 (39,2)	33,6 [12,1; NBB]	34/181 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	2,27 [1,501; 3,426]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	27/189 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,83 [1,664; 8,820]; 0,0007	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie ^d	26/189 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	5,19 [1,987; 13,541];	Hinweis auf einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
					0,0002	geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	9/189 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	4,39 [0,947; 20,313]; 0,0388	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie^e						
Nicht-Hyper- sensitivität	25/189 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [1,267; 5,832]; 0,0075	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	3,88 [1,092; 13,751]; 0,0238	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	32/189 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	36/181 (19,9)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,509; 1,320]; 0,4147	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	29/189 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	33/181 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,489; 1,328]; 0,3993	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere infusions- bedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,245; 3,924]; 0,9784	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 22.09.2023						
b: Datenschnitt vom 28.09.2022						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
c: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen befindet sich in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.4.						
d: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit begründet sich im Kontext der Ergebnisse der Gesamtpopulation wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben in der Gesamt-ITT-Population

Das Risiko, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu versterben, war in der Gesamt-ITT-Population im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 31 % mit statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz reduziert (HR [95 %-KI: 0,69 [0,539; 0,890]; $p = 0,0039$). Zudem lag, mit Ausnahme von Monat 9, zu jedem evaluierten Zeitpunkt nach Randomisierung die Überlebensrate im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm. So konnte beispielsweise nach 36 Monaten im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 54,9 % beobachtet werden, während unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zum gleichen Zeitpunkt nur noch 42,9 % der Patientinnen am Leben waren. Die mediane Überlebenszeit lag im Dostarlimab-Arm um 16,4 Monate verlängert deutlich über der medianen Überlebenszeit im Kontrollarm (44,6 Monate vs. 28,2 Monate).

Gesamtüberleben in der pMMR-ITT-Population

Das Risiko, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu versterben, war bei Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 21 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,79 [0,602; 1,044]; $p = 0,0986$). Zu jedem evaluierten Zeitpunkt, mit Ausnahme von Monat 9, lag nach Randomisierung die Überlebensrate im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm. So konnte beispielsweise nach 36 Monaten im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 48,6 % beobachtet werden, wohingegen unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zum gleichen Zeitpunkt nur noch 41,9 % der Patientinnen am Leben waren. Die mediane Überlebenszeit war im Dostarlimab-Arm mit 34,0 Monaten gegenüber der medianen Überlebenszeit von 27,0 Monaten im Kontrollarm verlängert. Diese Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7 Monate ist ein klinisch relevanter Überlebensvorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel.

Für Patientinnen mit einem rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom konnte darüber hinaus im Dostarlimab-Arm eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 12 Monate im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden.

Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt. Verglichen mit Carboplatin-Paclitaxel, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel eine klinisch relevante und zudem beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinom erreicht werden.

Wenngleich statistisch nicht signifikant, war innerhalb der pMMR-ITT-Population das Risiko zu versterben im Dostarlimab-Arm um 21 % reduziert und die Patientinnen lebten im Median 7 Monate länger als Patientinnen im Kontrollarm. Für Patientinnen mit einem rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinom verlängerte sich die mediane Überlebenszeit sogar um 12 Monate. Damit ergibt sich für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel für die Teilpopulation der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Morbidität**Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Das Risiko für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 24 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 21 % (Beurteilung durch Blinded Independent Central Review (BICR)) statistisch signifikant reduziert (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]; $p = 0,0177$ bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,79 [0,597; 1,038]; $p = 0,0450$).

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder den Tod (PFS2, Beurteilung durch Prüfarzt) um 26 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,571; 0,970]; $p = 0,0287$).

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik

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

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ wurde mittels der Symptomskalen und Einzelsymptome der validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24) erhoben. Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptomskala „Schmerzen“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,539; 0,929]; $p = 0,0118$).

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 entsprechend vermieden werden. Zusätzlich sollen sich der Gesundheitszustand und die Krankheitssymptomatik der Patientinnen unter einer Therapie nicht verschlechtern.

Für Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnten statistisch signifikante Vorteile bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ beobachtet werden. Darüber hinaus zeigten sich Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik für Patientinnen im Dostarlimab-Arm vergleichbar zum Kontrollarm, obwohl im Dostarlimab-Arm die Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors zusätzlich zu Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zu deren alleiniger Gabe im Kontrollarm erfolgte. Für die Symptomskala „Schmerzen“ konnte sogar ein signifikanter Vorteil für Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden, festgestellt werden. Insgesamt lässt sich somit für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 konnten für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Trotz der zusätzlichen Verabreichung eines Immuncheckpoint-Inhibitors zur chemotherapeutischen Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel im Dostarlimab-Arm, konnte im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Carboplatin-Paclitaxel im Kontrollarm keine Beeinträchtigung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. In der Gesamtschau lässt sich für diese Endpunktkategorie **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** ableiten.

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. Die Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors erfolgte im Dostarlimab-Arm zusätzlich zu einer chemotherapeutischen Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zu deren alleiniger Gabe im Kontrollarm. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Gabe von Dostarlimab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

über einen deutlich längeren Zeitraum erfolgte als die Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel. Dadurch ist eine Erfassung von Nebenwirkungen im Dostarlimab-Arm mit zunehmender Beobachtungszeit wahrscheinlicher als im Kontrollarm. Es sind somit bedingt durch das Studiendesign keine Vorteile bei den unerwünschten Ereignissen für den Dostarlimab-Arm zu erwarten.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

In den Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ und „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich für die Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom zum Zeitpunkt des Datenschnitts statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ wurden Nachteile zuungunsten des Dostarlimab-Arms für „Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,049; 1,755]; $p = 0,0194$), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,204; 2,487]; $p = 0,0027$) sowie „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,012; 2,567]; $p = 0,0420$) festgestellt.

Für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ (HR [95 %-KI]: 1,59 [1,157; 2,173]; $p = 0,0036$), „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ (HR [95 %-KI]: 1,49 [1,068; 2,086]; $p = 0,0171$), „Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,110; 3,956]; $p = 0,0196$) sowie „Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,060; 13,334]; $p = 0,0277$) festgestellt werden.

Für die Gesamtraten „Infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse“ konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet werden.

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

Die Analysen häufiger unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ergaben für „Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“, „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Eine ausführliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT erfolgt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.2.

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten sowohl für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: HR [95 %-KI]: 2,40 [1,631; 3,518]; $p < 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 2,27 [1,501; 3,426]; $p < 0,0001$) sowie für die, ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erfassten, Kategorien „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,64 [1,804; 7,358]; $p = 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 3,83 [1,664; 8,820]; $p = 0,0007$), „Endokrinopathien“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,01 [1,749; 9,205]; $p = 0,0004$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 5,19 [1,987; 13,541]; $p = 0,0002$), „Lebererkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,17 [1,033; 9,727]; $p = 0,0331$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 4,39 [0,947; 20,313]; $p = 0,0388$) und „Lungenerkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Dostarlimab zeigten sich für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,72 [1,267; 5,832]; $p = 0,0075$) sowie für die, auch in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasste, Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 3,88 [1,092; 13,751]; $p = 0,0238$).

Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Dostarlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich als verträglich, handhabbar und konsistent mit bisherigen Erkenntnissen über Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind hauptsächlich immunbedingt. Moderate immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) sind oft mit besseren Ergebnissen verbunden, da sie auf eine suffiziente Antigenpräsenz, eine gewünschte Aktivierung des Immunsystems und eine insgesamt positive Reaktion auf die Therapie hinweisen. Wichtig ist, dass im Vergleich zu anderen etablierten Immuntherapien keine neuen oder ausgeprägteren Nebenwirkungen bei der Anwendung von Dostarlimab festgestellt wurden. Bekannte Nebenwirkungen können gemäß den Richtlinien behandelt werden. Die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) stellte fest, dass die Toxizität von Dostarlimab in der RUBY-Studie innerhalb des erwarteten und akzeptablen Rahmens lag. Hervorzuheben ist, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel nicht negativ auf die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgewirkt hat.

Insgesamt zeichnet sich die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel durch ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil aus. In der Gesamtschau ist für diese Endpunktkategorie für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom empfiehlt eine nicht im AWG zugelassene Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel für alle Patientinnen, unabhängig vom Biomarker-Status. Im Zeitalter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Biomarker-getriebenen, zielgerichteten Therapien hat sich die Therapielandschaft jedoch stark verändert. In den vergangenen Monaten wurden ein zusätzlicher Anti-PD-1- und ein zusätzlicher Anti-PD-L1-Antikörper für dMMR/MSI-H- sowie zwei Anti-PD-1-Antikörper und eine Anti-PD-L1-PARPi-Kombinationstherapie für pMMR/MSS-Endometriumkarzinome innerhalb der Europäischen Union zugelassen.

Mit der Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wird diese Kombination von den Fachgesellschaften als neuer Therapiestandard für diese Patientinnen benannt. Für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen mit pMMR/MSS nun, neben anderen neuzugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren, eine weitere wirksame, intensiviertere und im Nebenwirkungsprofil gut handhabbare Therapieoption zur Verfügung. Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel führt auch in dieser Population gegenüber der alleinigen Chemotherapie Carboplatin-Paclitaxel zu einem klinisch relevanten Überlebensvorteil und zögert zusätzlich den Krankheitsprogress deutlich hinaus.

Für die noch unbewertete Teilpopulation der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom konnte für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel gegenüber Carboplatin-Paclitaxel eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer von 7 Monaten gezeigt werden; für Patientinnen mit einem rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom betrug diese Verlängerung sogar 12 Monate. Das Risiko für einen Progress oder Tod war unter Dostarlimab um 24 % (Beurteilung durch Prüfarzt) statistisch signifikant reduziert. Dementsprechend profitieren Patientinnen länger von der primär eingesetzten Therapie und benötigen mögliche Folgetherapien zu einem deutlich späteren Zeitpunkt. Gleichzeitig zeigte die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel das erwartbare und gut handhabbare Nebenwirkungsprofil.

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. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Vergleich zu Carboplatin-Paclitaxel ergeben sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bedeutsame signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei einem erwartbaren und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auf die Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom steht nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom eine weitere neue, innovative und effektive Therapieoption zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die noch unbewertete Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

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

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

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

In Deutschland wurde im Jahr 2022 bei 10.716 Frauen ein Endometriumkarzinom neu diagnostiziert. Damit stellt das Endometriumkarzinom mit einem Anteil von ca. 4,5 % die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane dar. Das Lebenszeitrisko der weiblichen Bevölkerung für eine Erkrankung an einem Endometriumkarzinom liegt in Deutschland bei 2,0 %. Wichtiger prognostischer Faktor ist das Stadium bei Erstdiagnose. Das 5-Jahres-Überleben mit Stadium III bei Erstdiagnose liegt zwischen 57 % und 68 % und mit Stadium IV zwischen 17 % und 26 %.

Endometriumkarzinome mit pMMR/MSS, oft als nicht-dMMR bezeichnet, stellen anders als Endometriumkarzinome mit dMMR/MSI-H eine sehr heterogene Gruppe dar. Diese Heterogenität spiegelt sich in einer Vielzahl unterschiedlicher molekularer und genetischer Profile wider. Dabei ist pMMR/MSS selbst kein eigenständiger Biomarker. Die genomische Heterogenität innerhalb der pMMR/MSS-Population kann zu einer variablen Immunantwort auf die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren führen, was die Prädiktion des Ansprechens auf Immuntherapien in diesem Patientenkollektiv ohne gezielte Biomarker erschwert. Eine präzisere Bestimmung der Patientinnen, die innerhalb der pMMR/MSS-Population von einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren, kann durch die zukünftige Identifizierung prädiktiver Biomarker innerhalb dieser Gruppe ermöglicht werden. Beispielsweise gibt es Hinweise darauf, dass verschiedene Tumorentitäten mit MSS und hoher Tumormutationslast von einer Immuntherapie profitieren könnten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Laut aktueller S3-Leitlinie (Stand Juni 2024) wird eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel trotz Off-Label-Status im AWG für die Behandlung von Patientinnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom empfohlen. Durch die Zulassungen von Kombinationen aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapie sowohl in der dMMR/MSI-H- als auch der pMMR/MSS-Population hat sich die Therapielandschaft grundlegend verändert und die Zahl an wirksamen Behandlungsoptionen wurde deutlich erhöht. Die im Dezember 2023 zugelassene Kombination aus Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom gilt basierend auf Stellungnahmen der AGO Uterus, DGHO, NOGGO und DGGG bereits jetzt als neuer Therapiestandard im AWG.

Aufgrund der limitierten Effektivität von Chemotherapeutika als Monotherapie ist der therapeutische Bedarf im relevanten Patientenkollektiv dieses Dossiers jedoch nach wie vor hoch und neue, zielgerichtete Therapien mit verbesserten Effektivitätsoutcomes sind notwendig. Aufgrund der molekularen und genomischen Heterogenität der pMMR/MSS-Population ist das langfristige Ansprechen auf eine kombinierte Chemo-Immuntherapie variabler als in der dMMR/MSI-H-Population. Eine einheitliche Methode zur Identifizierung von Patientinnen innerhalb dieser heterogenen Gruppe, die besonders von einer Immuntherapie in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel profitieren, basierend auf Biomarkern oder Risikoprofilen, gibt es derzeit noch nicht.

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	1.658–4.237
	davon mit pMMR/MSS-Status	864–3.364
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt,		1.658–4.237
		davon mit pMMR/MSS-Status	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	864–3.364
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt.	1. Jahr: 84.931,75€ Folgejahre: 75.745,33 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten setzen sich aus den Produktkosten für Dostarlimab, Carboplatin und Paclitaxel sowie den zusätzlichen notwendigen Kosten für GKV-Leistungen und Leistungen gemäß Hilfstaxe zusammen. Im ersten Jahr erfolgen 11,7 Anwendungen und in den Folgejahren 8,7 Anwendungen. Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden.</p>		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinoms, wenn eine systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	8.696,42 €– 8.973,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Das Arzneimittel ist nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben. Die Therapie sollte von onkologischen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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