

Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024

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

*Dostarlimab (Jemperli)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Therapie des primär fortgeschrittenen oder  
rezidivierenden Endometriumkarzinoms, wenn eine  
systemische Therapie infrage kommt*

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

Stand: 11.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leitungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	97
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	102

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM- und FIGO (2009)-Klassifikation des Endometriumkarzinoms .....	17
Tabelle 3-2: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation .....	19
Tabelle 3-3: Epidemiologische Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54– C55) für Deutschland für die Jahre 2016–2020 .....	25
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen zur Inzidenz und Mortalität für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55) für Deutschland für die Jahre 2021–2023 .....	26
Tabelle 3-5: Überlebensraten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54– C55) .....	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54–55) in Deutschland für das Jahr 2025 ( <sup>80</sup> GSK, 2025) .....	30
Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation ( <sup>80</sup> GSK, 2025) .....	34
Tabelle 3-9: Prognose der Patientenzahl in der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2026 bis 2030 ( <sup>80</sup> GSK, 2025) .....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie*) .....	50
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie*) .....	53
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie* .....	59
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie*) .....	62
Tabelle 3-15: Mögliches Behandlungsschema zur Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Paclitaxel ( <sup>3</sup> Axionovo, 2020) .....	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie* pro Jahr (pro Patient) ..	69
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie* (pro Patient) .....	71
Tabelle 3-19: Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI .....	80
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	94

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 97

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (5Leitlinienprogramm Onkologie, 2024).....	14
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54–C55, Deutschland 2019–2020 je 100.000 Frauen.....	27
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	29
Abbildung 3-4: Dosierungsschema für JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.....	79
Abbildung 3-5: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie.....	79

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Deoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Endometriumkarzinom
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology (Europäische Gesellschaft für gynäkologische Onkologie)
ESP	European Society of Pathology (Europäische Gesellschaft für Pathologie)
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology (Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie & Onkologie)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i. v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
LVI	Lymphovascular invasion (Lymphgefäßinfiltration)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLH-1	MutL Homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur der DNA

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSH-2	MutS Homolog 2
MSH-6	MutS Homolog 6
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NGS	Next-Generation Sequencing
NSMP	No Specific Molecular Profile (Unspezifisches molekulares Profil)
p53, TP53	Tumor Suppressor Protein p53
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
PMS-2	PMS-1 Protein Homolog 2
p. o.	peroral
POLE	Polymerase Epsilon-Gen
POLE-mut	Polymerase E-mutiert
ProMisE	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
PZN	Pharmazentralnummer
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGO	Society of Gynecologic Oncology
TCGA	The Cancer Genome Atlas
tgl.	Täglich
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die erstmalige Zulassung von Dostarlimab erfolgte am 21.04.2021 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist (<sup>1</sup>GSK, 2025).

Im Rahmen einer Indikationserweiterung für die primäre Therapiesituation vom 07.12.2023 erfolgte die Zulassung für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt (<sup>1</sup>GSK, 2025).

Am 15.01.2025 wurde mit Genehmigung einer weiteren Typ II-Variation die Biomarker-unabhängige Zulassung in der primären Therapiesituation 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 (<sup>1</sup>GSK, 2025).

Durch die Biomarker-unabhängige Zulassung umfasst das Anwendungsgebiet (AWG) von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel neben Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS (Mismatch-Reparatur-Profizienz 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Carboplatin-Paclitaxel muss vor dem Hintergrund neuer Zulassungen im AWG überprüft werden.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 (<sup>2</sup>G-BA, 2023). In diesem wurde durch den G-BA Carboplatin-Paclitaxel als ZVT für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bestimmt. In der anschließenden Nutzenbewertung wurde die Wahl des Therapieregimes im AWG von Seiten des IQWiG und des G-BA als nachvollziehbar bewertet (<sup>3</sup>G-BA, 2024).

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen in Abschnitt 3.1 stammen insbesondere aus der Fachinformation zu Dostarlimab, dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13.10.2023, dem Beschluss des G-BA vom 20.06.2024 sowie den Therapieempfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (<sup>1</sup>GSK, 2025;<sup>2</sup>G-BA, 2023;<sup>3</sup>G-BA, 2024;<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/jemperli/FI\\_Jemperli.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf).

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-226. Dostarlimab zur Behandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. 2023.

3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Beschlusstext 2024 [17.12.2024]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6664/2024-06-20-AM-RL-XII\\_Dostarlimab\\_D-996\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6664/2024-06-20-AM-RL-XII_Dostarlimab_D-996_BAnz.pdf).

4. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2024 [17.12.2024]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Weltweit betrachtet ist das Endometriumkarzinom eine der wenigen Krebsarten mit steigender Inzidenz. Im Gegensatz dazu bleibt die Inzidenzrate in Deutschland seit einigen Jahren stabil, was darauf schließen lässt, dass demografische und kulturelle Unterschiede sowie unterschiedliche nationale Gesundheitsstrategien bei dieser komplexen Krankheit eine Rolle spielen könnten. Im Jahr 2022 wurde in Deutschland bei 10.716 Frauen ein Endometriumkarzinom diagnostiziert (<sup>1</sup>ZfKD, 2025;<sup>2</sup>RKI, 2023). Mit einem Anteil von etwa 4,8 % an allen Krebserkrankungen bei Frauen ist das Endometriumkarzinom damit die fünfthäufigste Krebserkrankung und gleichzeitig die häufigste Krebsart der weiblichen Genitalorgane (<sup>2</sup>RKI, 2023). Das Lebenszeitrisiko der weiblichen Bevölkerung, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, liegt in Deutschland bei 2,0 % (<sup>2</sup>RKI, 2023).

#### Ätiologie und Pathogenese

Über Jahrzehnte hinweg wurde das Endometriumkarzinom histologisch nach einem dualistischen Pathogenese-Modell in Typ I und Typ II unterteilt (<sup>3</sup>Bokhman, 1983). Typ I ist mit exzessiver Östrogenexpression und einem Alter zwischen 55 und 65 Jahren assoziiert. Dieser Typ entspricht dem Histologietyp endometrioid und tritt in ~80 % der Fälle auf. Typ II, der in etwa 10–20 % der Fälle vorkommt, wird als nicht-endometrioid (serös, klarzellig oder gemischte Histologie) klassifiziert. Typ II ist mit einem Alter von über 65 Jahren assoziiert (<sup>4</sup>Rodriguez-Palacios, et al., 2022;<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024) und wird generell mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht (<sup>6</sup>Passarello, et al., 2019).

Die Histologie spielt weiterhin eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Endometriumkarzinoms. Die vereinfachte dualistische Unterteilung in Typ I und II ist jedoch veraltet. Ursächlich hierfür ist, dass das dualistische Pathogenese-Modell zwar eine Grundlage zur Prädiktion von Endometriumkarzinomen darstellt, aber nicht die biologische Vielfalt dieser Karzinome widerspiegelt. Daher ist dessen Reproduzierbarkeit begrenzt und die prognostische Aussagekraft eingeschränkt (<sup>7</sup>Léon-Castillo, 2023;<sup>8</sup>Hiller, et al., 2023;<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018).

Abgelöst wurde die duale histopathologische Klassifikation durch eine molekulare Charakterisierung und Differenzierung des Endometriumkarzinoms. Die wichtigsten Grundlagen dieser molekularen Klassifikation liefern die Ergebnisse des The Cancer Genome

Atlas (TCGA)-Projekts (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>11</sup>Kandoth, et al., 2013). Die Auswirkungen dieses Projekts und der daraus resultierenden Forschung haben die molekulare Klassifizierung in den Vordergrund gerückt und eine neue Ära in der Behandlung des Endometriumkarzinoms eingeleitet.

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

- POLE-mutierte Endometriumkarzinome haben eine sehr hohe Mutationsfrequenz (ultramutiert). Sie weisen wiederkehrende Mutationen in der Exonuklease-Domäne der DNA-Polymerase Epsilon (POLE) auf, und werden typischerweise als hochgradige endometrioide Karzinome eingestuft (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Sie treten häufig bei jüngeren Patientinnen auf und haben in der Regel eine sehr gute Prognose, unabhängig von ihrer Graduierung (<sup>13</sup>Vermij, et al., 2020).
- Die dMMR/MSI-Subgruppe ist gekennzeichnet durch eine Defizienz im Mismatch-Reparatur (MMR)-Mechanismus der DNA. Dieser wird normalerweise durch vier verschiedene Proteine (MLH-1, MSH-2, MSH-6 und PMS-2) gesteuert und sorgt für eine Reparatur von Basenfehlpaarungen während der DNA-Replikation (<sup>14</sup>Battaglin, et al., 2018). Durch den Defekt oder die Inaktivierung eines dieser Gene kommt es zum Ausfall eines der Proteine und damit zu einem defizienten MMR-System (dMMR), was in der Folge zu einer hohen Instabilität der Mikrosatelliten führt (MSI-H) (<sup>15</sup>Luchini, et al., 2019). Mikrosatelliten sind kurze repetitive DNA-Sequenzen, welche besonders anfällig für Fehler in der DNA-Replikation sind. Durch Defekte in der DNA-Reparatur verändert sich sowohl die Anzahl der Mikrosatelliten als auch deren Länge (Polymorphismen) und die Mutationshäufigkeit. Daraus resultiert eine genetische Instabilität (instabile DNA). dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome haben eine mittlere Prognose und können zudem in einigen Fällen mit dem autosomal-dominant vererbten Lynch-Syndrom assoziiert sein (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021).
- p53-abnormale (copy-number high) Endometriumkarzinome weisen eine hohe Veränderung in der Anzahl somatischer Genkopien auf und sind zumeist seröse Karzinome, welche als hochgradig eingestuft werden. Sie haben in der Regel eine ungünstige Prognose.
- Die Endometriumkarzinome, die in keine der genannten Gruppen fallen, werden in der heterogenen Subgruppe mit unspezifischem molekularem Profil (NSMP, No Specific Molecular Profile) zusammengefasst (copy-number low). Diese Subgruppe weist eine niedrige Mutationsfrequenz auf und macht prozentual den höchsten Anteil der

Endometriumkarzinome aus. Tabelle 3-1 zeigt die wichtigsten Merkmale der vier molekularen Subgruppen.

Die im Rahmen des TCGA-Projekts genutzten Methoden zur molekularen Typisierung sind für eine breite Anwendung in der klinischen Routinepraxis zu aufwendig und kostspielig (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Deshalb wurden von verschiedenen Forschungsgruppen pragmatischere Ansätze entwickelt. Ein solcher Ansatz zur Bestimmung der molekularen Subgruppen ist der ProMisE-Algorithmus (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), der auf immunhistochemischen Methoden basiert (<sup>12</sup>Kommos, et al., 2018; <sup>16</sup>Talhok, et al., 2017). Dieser Algorithmus kann in der Routinediagnostik angewendet werden und zeigt eine hohe Konkordanz zwischen Ergebnissen am Abradat und OP-Präparat (<sup>17</sup>Stelloo, et al., 2014). Zur Bestimmung des MMR- sowie des p53-Status stehen immunhistochemische Surrogatmarker zur Verfügung. Für die POLE-Mutation ist dies jedoch nicht der Fall, so dass hier eine molekularpathologische Analyse mittels Sanger-Sequenzierung oder Next-Generation Sequenzierung (NGS) erforderlich ist (<sup>8</sup>Hiller, et al., 2023; <sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018). Diese Vorgehensweise spiegelt sich auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wider. Sie empfiehlt bei allen histologisch diagnostizierten primären Endometriumkarzinomen die immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine, welche bei höhergradigen Endometriumkarzinomen durch die POLE-Mutationsanalyse ergänzt werden kann (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Der entsprechende Algorithmus ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

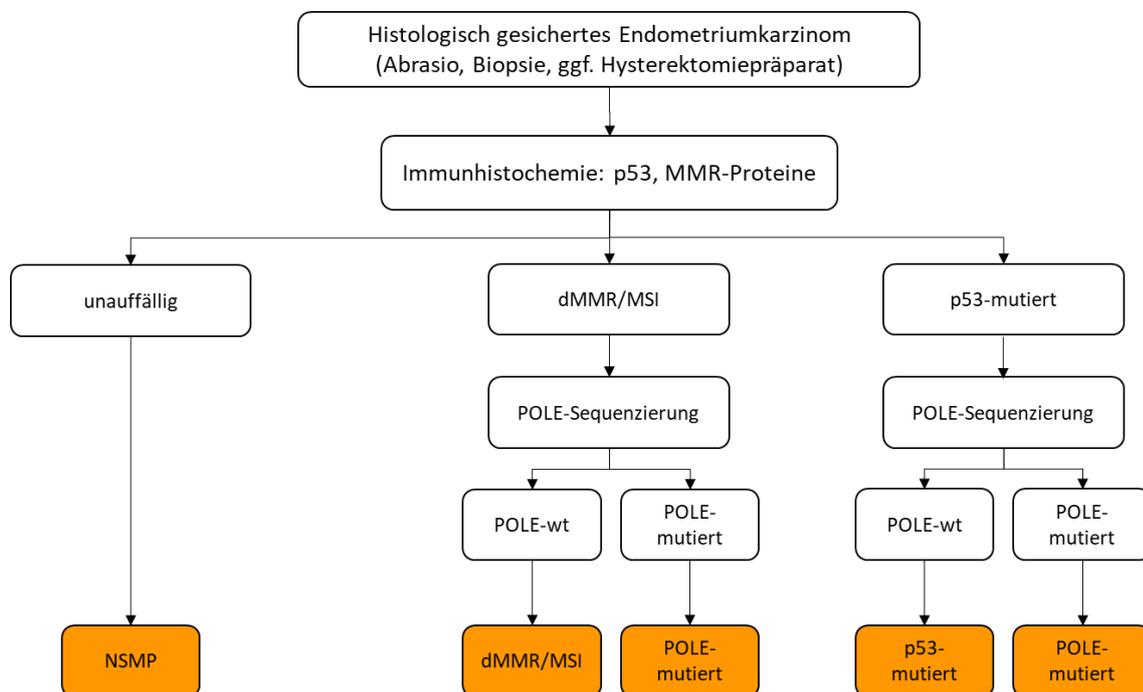


Abbildung 3-1: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Endometriumkarzinome mit einem profizienten MMR-System (pMMR) und Mikrosatellitenstabilität (MSS), oft als nicht-dMMR bezeichnet, umfassen die Subgruppen p53-mutiert und NSMP. Anders als Endometriumkarzinome mit dMMR/MSI-H, stellt die pMMR/MSS-Population 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 (<sup>18</sup>Cao, et al., 2021). Beispielsweise gibt es Hinweise darauf, dass verschiedene Tumorentitäten mit MSS und hoher Tumormutationslast von einer Immuntherapie profitieren könnten (<sup>19</sup>Goodman, et al., 2019).

Die RUBY-Studie untersucht die Kombination aus Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der dMMR-Population. Basierend auf den Ergebnissen der RUBY-Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gesamtpopulation zeigte, ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel unabhängig vom Biomarker-Status MMR/MSI zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (<sup>20</sup>GSK, 2025).

### **Symptomatik und Diagnose**

Das häufigste und für die Diagnostik führende Symptom des Endometriumkarzinoms ist die abnorme uterine Blutung. Bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt nur bei etwa 0,3 % auch ein Endometriumkarzinom vor (<sup>21</sup>Pennant, et al., 2017), während Blutungen in der Postmenopause in ungefähr 16 % der Fälle Folge eines Endometriumkarzinoms sind (<sup>22</sup>American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Committee, 2018). Aufgrund dieser Unterschiede empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie ein differenziertes diagnostisches Vorgehen für prämenopausale und peri- bzw. postmenopausale Frauen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Unabhängig davon sollte jedoch bei jeder atypischen uterinen Blutung eine zervikale bzw. vaginale zytologische Untersuchung erfolgen, da gezeigt wurde, dass mittels Zytologie bis zu 50 % der Endometriumkarzinome detektiert werden können und zudem die präoperative Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung ermöglicht wird (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>23</sup>Frias-Gomez, et al., 2020).

Bei prämenopausalen Frauen mit einer hämodynamisch nicht relevanten abnormen uterinen Blutung wird eine klinische Untersuchung mit transvaginaler Sonographie und zytologischer Untersuchung empfohlen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Atypischen prämenopausalen Blutungen liegen in den meisten Fällen pathophysiologisch benigne Veränderungen oder funktionelle Ursachen zugrunde (<sup>24</sup>Munro, et al., 2011). Bei peri- und postmenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung sollte gemäß dem diagnostischen Algorithmus der S3-Leitlinie zunächst eine klinische Untersuchung inklusive transvaginaler

Sonographie und Zytologie durchgeführt werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>25</sup>Timmermans, et al., 2010).

Wenn die gesicherte Diagnose eines Endometriumkarzinoms vorliegt, ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die empfohlene Referenzmethode zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Dies beinhaltet die Exploration des Abdomens, Hysterektomie, beidseitige Adnexektomie sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (<sup>26</sup>Denschlag, et al., 2010). Bildgebende Verfahren können komplementär zur Abklärung von Metastasen eingesetzt werden. Zur Abklärung einer Myometrium- oder Zervixinfiltration wird eine transvaginale Sonographie empfohlen, die bei nicht aussagefähigem Befund durch eine Magnetresonanztomographie ergänzt werden kann. Ein begründeter Verdacht auf Fernmetastasierung sollte mittels Schnittbildgebung evaluiert werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024).

Sowohl Patientinnen als auch ihre Angehörigen können aufgrund ihrer Tumorerkrankung mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Besonders die Symptomlast von Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III–IV) ist hoch. Häufige Symptome sind Darmobstruktion/Obstipation, Harnstau, Fistelbildung, vaginaler Ausfluss und/oder genitale Blutung, Kloakenbildung sowie Depression und Fatigue (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>27</sup>Bauerschmitz, et al., 2017).

Die Früherkennung der Symptome eines Endometriumkarzinoms ist wichtig, weil die Diagnose und Behandlung in früheren Stadien mit einer besseren Prognose assoziiert ist.

### **Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms**

Die Stadieneinteilung erfolgte beim Endometriumkarzinom bislang anhand der TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Kategorien und der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien aus dem Jahr 2009 (siehe Tabelle 3-1) (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>28</sup>Wittekind, 2020). Diese Einteilung ist aktuell auch noch Bestandteil der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Das FIGO-Stadium und die TNM-Kategorie spiegeln in dieser Klassifikation das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung der Endometriumkarzinome wider und sind wichtige prognostische Faktoren. Höhere Kategorien bzw. Stadien sind assoziiert mit einem kürzeren Gesamtüberleben und einem kürzeren progressionsfreien Überleben (<sup>29</sup>Steiner, et al., 2012;<sup>30</sup>Tejerizo-García, et al., 2013).

Tabelle 3-1: TNM- und FIGO (2009)-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I <sup>a</sup>	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA <sup>a</sup>	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1 oder N2	III <sup>b</sup>	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1/N2	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten <sup>b</sup>
N1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut <sup>c</sup>
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)
a: Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.		
b: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.		
c: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.		
Quelle: ( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2024; <sup>28</sup> Wittekind, 2020)		

Im Oktober 2023 kam es zur Veröffentlichung einer neuen weiterentwickelten FIGO-Klassifizierung mit dem Ziel, die prognostischen Gruppen genauer zu definieren und differenzierte Sub-Stadien zu bilden, auf deren Grundlage geeignetere, individualisierte Therapieempfehlungen vorgenommen werden können (<sup>31</sup>Berek, et al., 2023). Hierzu werden neben anatomischen Merkmalen auch histopathologische und molekulare Merkmale integriert, um dem verbesserten Verständnis der komplexen Natur der verschiedenen Arten von Endometriumkarzinomen und ihres zugrunde liegenden biologischen Verhaltens Rechnung zu

tragen (<sup>31</sup>Berek, et al., 2023;<sup>32</sup>Gaffney, et al., 2024). Dieses neue FIGO-Klassifizierungssystem wurde in verschiedenen Studien validiert und evaluiert und führte bei etwa einem Viertel der Patientinnen zu einer erheblichen Verschiebung des Stadiums und damit zu einer höheren prognostischen Präzision (<sup>33</sup>Schwameis, et al., 2023;<sup>34</sup>Loukovaara, et al., 2024). Zudem liefert das neue Klassifizierungssystem einen Ausblick, wie sich Staging-Systeme zukünftig auch für andere Organe entwickeln könnten (<sup>31</sup>Berek, et al., 2023;<sup>35</sup>Vergote, et al., 2023).

Die histopathologische Graduierung von Endometriumkarzinomen erfolgt nach den FIGO-Kriterien anhand des Anteils solider, nicht-plattenepithelialer Areale (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>36</sup>Soslow, et al., 2019). Grad 1 (G1)-Karzinome enthalten weniger als 5 %, Grad 2 (G2)-Karzinome zwischen 6 % und 50 %, und Grad 3 (G3)-Karzinome mehr als 50 % solide, nicht-plattenepitheliale Areale (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>6</sup>Passarello, et al., 2019). Die WHO und die aktuelle europäische Leitlinie empfehlen zudem die binäre Darstellung des Gradings. Hierbei werden G1- und G2-Karzinome als „low-grade“ und G3-Karzinome als „high-grade“ eingestuft (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021). Je höher das Grading eines Tumors ist, desto schlechter ist dieser differenziert. Daraus ergibt sich für „high-grade“ Tumoren ein höheres Risiko für Metastasierung und eine insgesamt schlechtere Prognose (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>37</sup>Scholten, et al., 2004).

## Prognose

Historisch betrachtet haben die beiden beschriebenen histopathologischen Endometriumkarzinom-Typen einen bedeutenden prognostischen Wert für den Krankheitsverlauf. Patientinnen mit einem Typ I-Endometriumkarzinom haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 85 %, während diese bei Patientinnen mit einem Typ II-Endometriumkarzinom mit etwa 55 % prognostiziert wird (<sup>38</sup>Morice, et al., 2016). Auch für die Rezidivrate von Endometriumkarzinomen gilt der histologische Typ als ein wichtiger prognostischer Faktor. Das Risiko für ein Rezidiv beträgt bei Typ I-Endometriumkarzinomen etwa 20 %, während es bei Typ II-Endometriumkarzinomen bei etwa 50 % liegt (<sup>38</sup>Morice, et al., 2016).

Neben der Histologie war und ist das Stadium bei Erstdiagnose ein wichtiger prognostischer Faktor beim Endometriumkarzinom (<sup>6</sup>Passarello, et al., 2019). In einer Studie wurden die Daten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus sieben verschiedenen Ländern ausgewertet, wobei der Großteil der Patientinnen aus Deutschland und der Schweiz kam (54,3 bzw. 44,0 %) (<sup>39</sup>Chinczewski, et al., 2023). Die Mehrheit aller Endometriumkarzinome wurde im FIGO-Stadium I (62,5 %) diagnostiziert, gefolgt von 16,6 % im Stadium II, 15,1 % im Stadium III und 5,8 % im Stadium IV (<sup>39</sup>Chinczewski, et al., 2023). Eine frühere Diagnose ist mit einer entsprechend besseren Prognose verbunden. Die Rezidivrate liegt im Stadium I und II zwischen 7 % und 15 % (<sup>40</sup>Creutzberg, et al., 2003;<sup>41</sup>Rütten, et al., 2021;<sup>42</sup>Del Carmen, et al., 2011) und das 5-Jahres-Überleben zwischen 74 % und 95 % (<sup>38</sup>Morice, et al., 2016;<sup>43</sup>Creasman, et al., 2006;<sup>44</sup>Ramirez, et al., 2022;<sup>45</sup>Colombo, et al., 2016). Im Stadium III und IV liegt die Rezidivrate hingegen zwischen 38 % und 67 % (<sup>46</sup>Huijgens, et al., 2013). Das 5-Jahres-

Überleben im Stadium III liegt zwischen 57 % und 68 % und im Stadium IV zwischen 17 % und 26 % (<sup>38</sup>Morice, et al., 2016;<sup>43</sup>Creasman, et al., 2006;<sup>44</sup>Ramirez, et al., 2022;<sup>45</sup>Colombo, et al., 2016;<sup>47</sup>Makker, et al., 2017). Etwa 60 % der Rezidive sind nicht lokal und haben eine entsprechend schlechte Prognose (<sup>29</sup>Steiner, et al., 2012;<sup>48</sup>Fung-Kee-Fung, et al., 2006).

Seit der Etablierung der molekularen Klassifikation von Endometriumkarzinomen haben mehrere Studien ihre klinische Anwendbarkeit und prognostische Relevanz belegt (<sup>16</sup>Talhok, et al., 2017;<sup>49</sup>Stelloo, et al., 2016;<sup>50</sup>Stelloo, et al., 2015;<sup>51</sup>Imboden, et al., 2021). Die vier genomischen Subgruppen weisen hierbei Unterschiede im 5-Jahres-Überleben und progressionsfreien Überleben auf (<sup>16</sup>Talhok, et al., 2017;<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020). POLE-mutierte Endometriumkarzinome treten mit einer Häufigkeit von ca. 9 % auf und haben in der Regel eine gute Prognose (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). In einer Studie zum prognostischen Einfluss der molekularen Subgruppen (basierend auf der adjuvanten Patientenpopulation der PORTEC-3-Studie) konnte für die POLE-Subgruppe in diesem Patientenkollektiv (Stadium IB–III) ein 5-Jahres-Überleben von 98 % gezeigt werden (<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020). 20–30 % der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom weist einen dMMR/MSI-H-Status auf (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018;<sup>51</sup>Imboden, et al., 2021;<sup>53</sup>Berg, et al., 2023). dMMR/MSI-H-Karzinome sind über alle Stadien hinweg mit einer mittleren Prognose und einem 5-Jahres-Überleben zwischen 75,7 % und 81,3 % assoziiert (<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>54</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Endometriumkarzinome mit unspezifischem molekularem Profil repräsentieren mit ca. 50 % die größte der vier molekularen Subgruppen (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe, kann die Prognose von exzellent bis ungünstig variieren, was in verschiedenen Studien belegt wurde (5-Jahres-Überleben von 37,9 % bis 88,5 %) (<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>54</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Die Gruppe der p53-abnormalen (serös-like) Tumoren ist von allen molekularen Subgruppen mit der schlechtesten Prognose assoziiert (<sup>9</sup>McAlpine, et al., 2018;<sup>10</sup>Concin, et al., 2021;<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018). Das 5-Jahres-Überleben liegt in dieser Gruppe bei nur 54,0 % (<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020;<sup>54</sup>Leon-Castillo, et al., 2022). Durch die Integration der molekularen Marker und ihrer prognostischen Aussagekraft in die Risikoevaluierung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird eine genauere Risikostratifizierung ermöglicht als allein mit histologischen Parametern. Die aktuelle europäische Leitlinie enthält eine entsprechende Risikostratifizierung (siehe Tabelle 3-2), welche die molekularen Parameter sowohl in die Risikoklassifizierung als auch in Therapieempfehlungen integriert (<sup>10</sup>Concin, et al., 2021).

Tabelle 3-2: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt <sup>a</sup>
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IA, endometrioid, low-grade, LVI negativ oder fokal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I–II, POLE mutiertes endometrioides Karzinom, ohne Residualtumor</li> </ul>

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

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt <sup>a</sup>
a: Für POLE-mutierte Endometriumkarzinome im Stadium III–IVA und für MMR-defiziente oder NSMP klarzellige Endometriumkarzinome mit Myometriuminfiltration liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patienten hinsichtlich der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuordnen zu können. Eine prospektive Erfassung dieser Tumoren wird empfohlen.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: modifiziert nach ( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2024; <sup>10</sup> Concin, et al., 2021)		

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms

In den letzten 12 Monaten haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom grundlegend verändert. Seit Dezember 2023 ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom zugelassen (<sup>20</sup>GSK, 2025). Im August 2024 folgte die europäische Zulassung des anti-PD-L1-Inhibitors Durvalumab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die dMMR/MSI-H-Population, sowie in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib für die pMMR/MSS-Population. Seit Oktober 2024 ist außerdem der anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen.

Es gibt abseits von dMMR/MSI-H noch keine einheitliche Herangehensweise, um über Biomarker oder Risikoprofile diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor plus Carboplatin-Paclitaxel besonders profitieren. Innerhalb der heterogenen pMMR/MSS-Population besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die Prognose für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die lediglich mit einer Chemotherapie (ohne Kombination mit einer Immuntherapie) behandelt werden, ist ungünstig. Die mediane Überlebensdauer nach Rezidiv liegt hier zumeist zwischen ein und zwei Jahren (<sup>47</sup>Makker, et al., 2017;<sup>55</sup>McMeekin, et al., 2007;<sup>56</sup>Siegenthaler, et al., 2022;<sup>57</sup>Legge, et al., 2020).

Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, deren Empfehlungen den wissenschaftlichen Stand der systematisch bewerteten Literatur der Jahre 2021 bis 2022 abbildet, benennt als Behandlungsstandard für ein **primär fortgeschrittenes Endometriumkarzinom** eine

systemische Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Trotz leitliniengerechter Therapie können sowohl Patientinnen mit primär fortgeschrittenem als auch mit frühem Endometriumkarzinom ein Rezidiv entwickeln.

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

Die Hinzunahme einer Chemotherapie zur Strahlentherapie wurde in der PORTEC-3-Studie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zugabe einer Platin-basierten Chemotherapie zu einer Strahlentherapie nur bei Patientinnen mit p53-Mutation zu einer Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens führte, während bei den anderen molekularen Gruppen kein Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte (<sup>52</sup>León-Castillo, et al., 2020). In der GOG 258-Studie ergab sich kein Vorteil einer Chemoradiotherapie im Vergleich zur Chemotherapie für das Gesamtüberleben (<sup>58</sup>Matei, et al., 2019;<sup>59</sup>Matei, et al., 2023).

Insgesamt ist die Effektivität systemischer Chemotherapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom limitiert (<sup>47</sup>Makker, et al., 2017). Die alleinige Behandlung mit Platin-basierten Chemotherapeutika als Monotherapie führt bei diesen Patientinnen nur zu einem geringen Ansprechen, was sich in einer niedrigen medianen Gesamtüberlebensdauer und einem kurzen progressionsfreien Überleben widerspiegelt (<sup>47</sup>Makker, et al., 2017;<sup>57</sup>Legge, et al., 2020;<sup>60</sup>Halla, 2022). Die systemische Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel hat sich als Behandlungsstandard bei primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom etabliert. Die Langzeitergebnisse sind mit einem medianen Überleben von weniger als 3 Jahren jedoch nach wie vor begrenzt (<sup>61</sup>Yang, et al., 2011;<sup>62</sup>Fleming, et al., 2004;<sup>63</sup>Miller, et al., 2012;<sup>64</sup>Miller, et al., 2020;<sup>65</sup>Sorbe, et al., 2008).

Die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Platin-basierter Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren als vielversprechende primäre Option bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom erwiesen (<sup>66</sup>Bartoletti, et al., 2024;<sup>67</sup>Kim, et al., 2024). Dies gilt in besonderem Maße für Patientinnen mit dMMR-Endometriumkarzinomen, da diese aufgrund der hohen Expression an PD-1-Rezeptoren in Verbindung mit einer hohen Mutationslast sehr empfindlich gegenüber Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sind (<sup>15</sup>Luchini, et al., 2019;<sup>68</sup>Le, et al., 2017). Der Nutzen einer gezielten Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit pMMR-Endometriumkarzinomen, welche eine molekular und genetisch sehr heterogene Untergruppe darstellen, war lange Zeit weniger eindeutig und Gegenstand vieler Untersuchungen. In verschiedenen aktuellen Metaanalysen von insgesamt fünf randomisierten Phase II- und III-Studien konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren zur Chemotherapie in der primären Therapiesituation des fortgeschrittenen bzw. rezidivierten Endometriumkarzinoms das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation signifikant verbessert (<sup>66</sup>Bartoletti, et al., 2024;<sup>69</sup>Maiorano, et al., 2024;<sup>70</sup>Bogani, et al., 2024). Obwohl der Nutzen der Zugabe einer Immuntherapie in der dMMR-Population wie erwartet stärker ausgeprägt war, konnte

insbesondere durch den Einsatz von PD-1-Inhibitoren wie Dostarlimab ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für die pMMR/MSS-Population nachgewiesen werden (<sup>66</sup>Bartoletti, et al., 2024;<sup>70</sup>Bogani, et al., 2024). Laut einer aktuellen Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur primären Chemo-Immuntherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom sollten alle Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinomen eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Immuntherapie erhalten und auch Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinomen (primär fortgeschritten oder rezidivierend), können für diese Therapie in Erwägung gezogen werden (<sup>71</sup>Tempfer, et al., 2023).

Als Grundlage dieser Stellungnahme diente unter anderem die RUBY-Studie, welche auch eine der eingeschlossenen Studien der beschriebenen Metaanalysen ist. Die RUBY-Studie liefert Daten zur Effektivität von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel (<sup>72</sup>Mirza, et al., 2023;<sup>73</sup>Powell, et al., 2024). In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase III-Studie wurden signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom durch die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel nachgewiesen. Dies hat für die dMMR/MSI-H-Population zu einer Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der primären Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms geführt (<sup>20</sup>GSK, 2025). Aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem um 31 % geringeren Sterberisiko in der Gesamtpopulation erfolgte die Biomarker-unabhängige Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Anwendungsgebiet (<sup>20</sup>GSK, 2025;<sup>73</sup>Powell, et al., 2024). Damit steht jetzt auch für die Behandlung von Patientinnen, deren Endometriumkarzinom einen pMMR/MSS-Status aufweist, eine weitere – und für bestimmte Patientinnen hoch effektive – Therapieoption zur Verfügung.

### **Zusammenfassung**

Laut aktueller S3-Leitlinie ist eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel der Therapiestandard für die Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Durch die Zulassungen von Kombinationen aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapie hat sich die Therapielandschaft grundlegend verändert und die Zahl an 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 bereits jetzt als neuer Therapiestandard im Anwendungsgebiet.

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 langfristig von einer Immuntherapie in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel profitieren, basierend auf Biomarkern oder Risikoprofilen, steht derzeit noch aus. Bezogen auf die Gesamtpopulation zeigt die RUBY-Studie statistisch signifikante Überlebensdaten in der primär fortgeschrittenen bzw. rezidivierenden Therapiesituation mit einem um 31 % reduzierten Sterberisiko (<sup>72</sup>Mirza, et al., 2023;<sup>73</sup>Powell, et al., 2024). Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens betrug 16,4 Monate.

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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das vorliegende Dossier bewertet Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Therapiesituation des Endometriumkarzinoms. Entsprechend der Zulassung ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (<sup>20</sup>GSK, 2025;<sup>74</sup>EMA, 2025).

Das Endometriumkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Gebärmutter Schleimhaut, die aufgrund der physiologischen Gegebenheiten lediglich bei Frauen auftritt. Nach der ICD-10-Klassifikation (ICD-10; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) wird das Endometriumkarzinom durch den ICD-10-Code C54.1 (Bösartige Neubildung: Endometrium) abgebildet.

Um zuverlässige Angaben zur Entwicklung von Krebserkrankungen in Deutschland zu erhalten, führt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) regelmäßig die Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Für die

Beschreibung der Entwicklung des Endometriumkarzinoms in Deutschland kombiniert das ZfKD die ICD-10-Codes C54 (Bösartige Neubildungen des Corpus uteri) und ICD-10 C55 (Bösartige Neubildungen des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) (<sup>1</sup>ZfKD, 2025). Epidemiologische Kenn- und Schätzzahlen, welche das für dieses Dossier relevante AWG von Dostarlimab konkret darstellen, finden sich in der Datenbank des ZfKD nicht. Im Weiteren erfolgt deshalb eine Annäherung an die Zielpopulation von Dostarlimab anhand der verfügbaren Angaben der ZfKD-Datenbank, die sich auf die ICD-10-Codes C54–C55 beziehen. Hierdurch kann es zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen.

Zur Beschreibung des Endometriumkarzinoms werden die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 dargestellt. Die rohen Raten wurden basierend auf den angegebenen Fallzahlen in der ZfKD-Datenbank und dem jeweiligen Bevölkerungsstand erwachsener Frauen im relevanten Jahr berechnet (<sup>1</sup>ZfKD, 2025;<sup>75</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2025). Es sind jeweils die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuell verfügbaren Daten der ZfKD-Datenbank abgebildet. Dies entspricht für die Mortalität Daten bis 2023, für die Inzidenz bis 2022 und für die 5-Jahres-Prävalenz bis 2019. Prävalenzdaten für das Jahr 2020, Daten zum medianen Erkrankungsalter und zum Überleben sind den Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ entnommen (<sup>2</sup>RKI, 2023;<sup>76</sup>RKI, 2019;<sup>77</sup>RKI, 2021). Da die Daten der Publikationen des RKI im Gegensatz zur ZfKD-Datenbank keiner nachträglichen Aktualisierung unterliegen, kann es zu Abweichungen der aufgeführten Werte kommen.

Tabelle 3-3: Epidemiologische Maßzahlen für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55) für Deutschland für die Jahre 2016–2020

Maßzahl	2016	2017	2018	2019	2020
	Frauen				
Neuerkrankungen (Inzidenz)	11.172	11.439	11.557	11.629	11.006
Bevölkerungsstand erwachsener Frauen	35.297.786	35.378.932	35.448.037	35.481.630	35.447.963
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	31,7	32,3	32,6	32,8	31,0
Medianes Erkrankungsalter	68	68	68	67	67
Sterbefälle	2.600	2.707	2.631	2.659	2.758
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	7,4	7,7	7,4	7,5	7,8
5-Jahres-Prävalenz	43.284	42.981	43.120	43.375	44.900
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate <sup>a</sup>	122,6	121,5	121,6	122,2	126,7
a: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland (Berechnung basierend auf dem jeweiligen Bevölkerungsstand)					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quellen: ( <sup>1</sup> ZfKD, 2025; <sup>2</sup> RKI, 2023; <sup>76</sup> RKI, 2019; <sup>77</sup> RKI, 2021; <sup>78</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025)					

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen zur Inzidenz und Mortalität für das Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–C55) für Deutschland für die Jahre 2021–2023

Maßzahl	2021	2022	2023
	Frauen		
Neuerkrankungen (1-Jahres-Inzidenz)	11.107	10.716	n. a.
Bevölkerungsstand erwachsener Frauen	35.432.664	35.876.414	35.943.950
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	31,3	29,9	n. a.
Sterbefälle	2.634	2.798	2.734
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	7,4	7,8	7,6
a: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland (Berechnung basierend auf dem jeweiligen Bevölkerungsstand)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: ( <sup>1</sup> ZfKD, 2025; <sup>78</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025)			

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

Überlebensrate	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren
Absolute Überlebensrate in Prozent (2019–2020) <sup>a</sup>	69	57
Relative Überlebensrate in Prozent (2019–2020) <sup>b</sup>	78	75
a: Anteil der Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben		
b: Krebsbedingte Sterblichkeit, Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts (= erwartetes Überleben)		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: ( <sup>2</sup> RKI, 2023)		

Mit steigendem Alter nimmt die Erkrankungshäufigkeit bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu. Über die Jahre hinweg liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 67 bis 68 Jahren (<sup>2</sup>RKI, 2023).

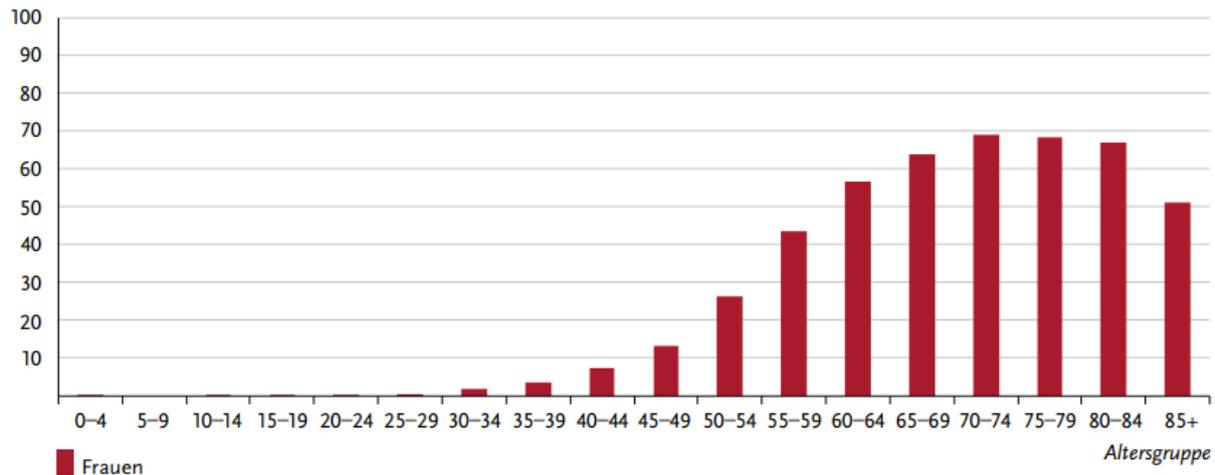


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C54–C55, Deutschland 2019–2020 je 100.000 Frauen

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt; Quelle: (<sup>2</sup>RKI, 2023)

### ***Inzidenz***

Nach Angaben der ZfKD-Datenbank erkrankten im Jahr 2022 10.716 Patientinnen an einem Endometriumkarzinom (ICD-10 C54–55). Alle Patientinnen waren 15 Jahre oder älter; 10.715 Patientinnen waren 20 Jahre oder älter. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass sich näherungsweise 100 % aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom im erwachsenen Alter befinden (<sup>1</sup>ZfKD, 2025). Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von 35.876.414 erwachsenen Frauen im Jahr 2022 in Deutschland, entspricht dies einer Rate von etwa 29,9 Neuerkrankungen pro 100.000 erwachsenen Frauen pro Jahr in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) (<sup>78</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2025).

### ***Prävalenz***

Basierend auf den Daten des RKI beträgt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 44.900 Patientinnen. Eine Eingrenzung auf Patientinnen im erwachsenen Alter wird in der Veröffentlichung des RKI nicht vorgenommen (<sup>2</sup>RKI, 2023). Aufgrund der Angaben zur Inzidenz aus der Datenbank des ZfKD ist jedoch davon auszugehen, dass sich nahezu 100 % der Patientinnen im erwachsenen Alter befinden (<sup>1</sup>ZfKD, 2025). Bei einem Bevölkerungsstand von 35.447.963 erwachsenen Frauen im Jahr 2020 in Deutschland entspricht dies einer rohen 5-Jahres-Prävalenzrate von etwa 126,7 Fällen pro 100.000 erwachsenen Frauen in Deutschland (siehe Tabelle 3-3) (<sup>78</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2025).

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben*

*sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Dostarlimab (Jemperli) in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	1.848–4.723  davon mit pMMR/MSS-Status: 963–3.750	1.658–4.237  davon mit pMMR/MSS-Status: 864–3.364

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Zielpopulation von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Die Zielpopulation umfasst Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die entweder einen dMMR/MSI-H-Status oder einen pMMR/MSS-Status aufweisen. Die Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wurde bereits im Rahmen eines früheren Nutzenbewertungsverfahrens vollumfänglich dargestellt und bewertet (<sup>79</sup>G-BA, 2024). Daher liegt der Fokus dieser Nutzenbewertung auf der Teilpopulation mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die bislang noch keine Nutzenbewertung durchgeführt wurde.

Eine Abschätzung der Zielpopulation wird basierend auf epidemiologischen Daten der ZfKD-Datenbank und Daten aus der Sekundärliteratur vorgenommen. Unsicherheiten, welche aus unterschiedlichen Angaben verschiedener Quellen resultieren, werden mittels Zahlenspannen quantitativ dargestellt. Da die dargestellten prozentualen Angaben und Patientenzahlen kaufmännisch gerundet sind, die einzelnen Rechenschritte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt werden, sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigefügt (<sup>80</sup>GSK, 2025).

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

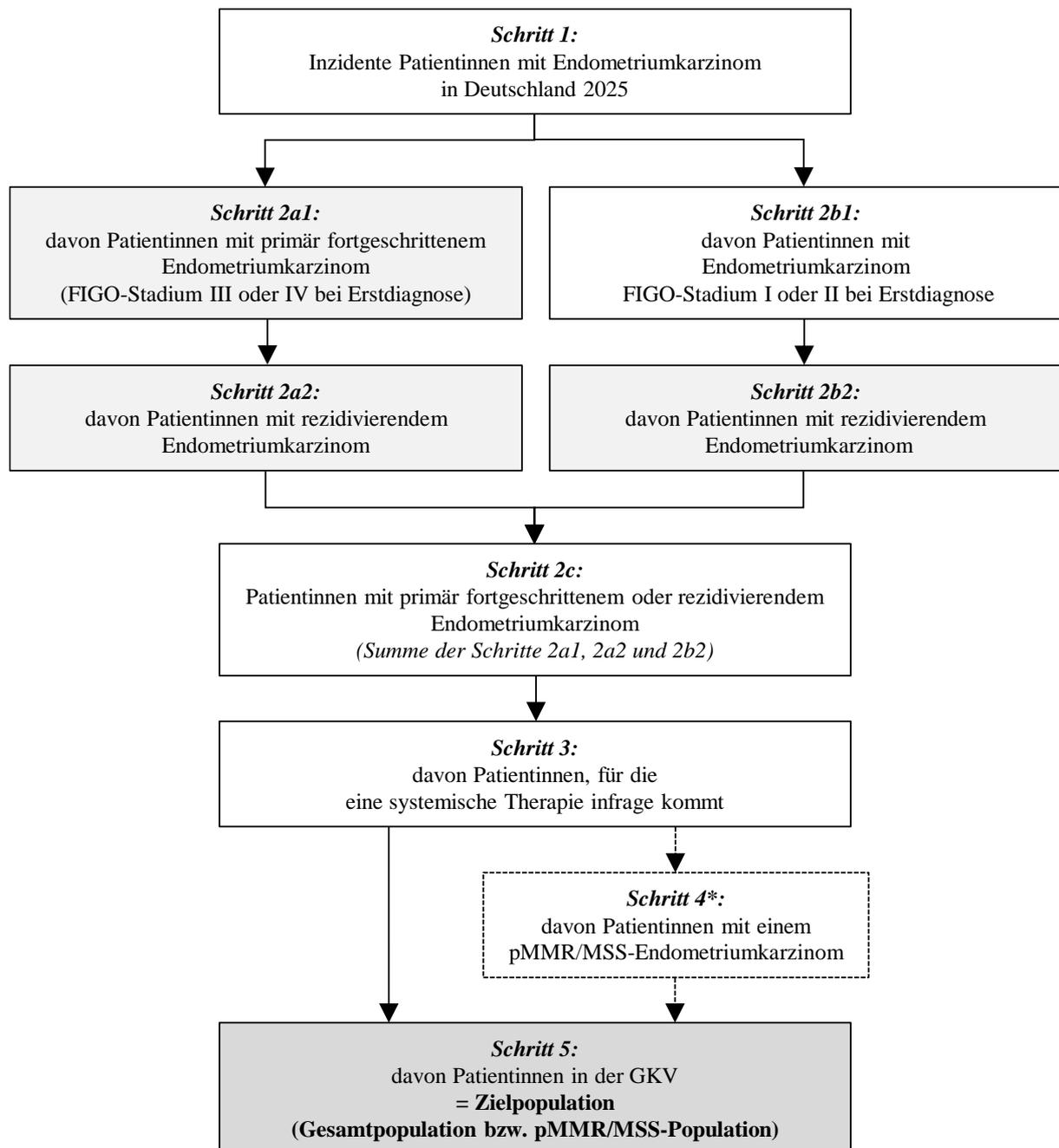


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

\*: Berechnung spezifisch für pMMR/MSS-Population  
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### 1) Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom

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

Bei diesen Patientinnen handelt es sich überwiegend um inzidente Patientinnen bzw. um Patientinnen mit erstmaligem Auftreten eines Rezidivs im Betrachtungsjahr. Die Berechnung der Zielpopulation basiert daher auf der vorausberechneten Inzidenz für das Jahr 2025.

Für die Vorausberechnung der Inzidenz im Jahr 2025 werden die letzten verfügbaren Inzidenzen der ZfKD-Datenbank für Karzinome des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54–55) der Jahre 2018 bis 2022 herangezogen (<sup>1</sup>ZfKD, 2025). Diese zeigen einen leichten Rückgang der Fallzahlen, weshalb für die Schätzung der erwarteten Inzidenzrate in den folgenden Jahren ebenfalls von einer abnehmenden Inzidenz ausgegangen wird. Die rohen Inzidenzraten der Jahre 2018 bis 2022 werden daher mittels linearer Regression auf das Jahr 2025 extrapoliert.

Es wurde folgende Regressionsgleichung ermittelt, wobei x das Jahr und y die rohe Inzidenzrate bezeichnet (<sup>80</sup>GSK, 2025):

Rohe Inzidenzrate:  $y = -0,6895x + 1424,3$ ;  $R^2 = 0,8306$ .

Mithilfe der für 2025 errechneten rohen Inzidenzrate und dem vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsstand erwachsener Frauen für das Jahr 2025 wird die Inzidenz für das Jahr 2025 bestimmt (<sup>75</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2025). Es ergeben sich demnach für das Jahr 2025 10.103 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54–55) in Deutschland für das Jahr 2025 (<sup>80</sup>GSK, 2025)

Jahr	Prognostizierter Bevölkerungsstand erwachsener Frauen <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b</sup>	Inzidenz – Fallzahl
2025	36.000.700	28,1	10.103
a: Variante G2-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt bis 2070 für Jungen 84,6/ Mädchen 88,2 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 290.000 Personen/Jahr			
b: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: Eigene Berechnungen basierend auf ( <sup>1</sup> ZfKD, 2025; <sup>75</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025)			

Da es sich bei der angewandten Methode um eine vereinfachte extrapolierte Schätzung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vermutete Änderung der Inzidenzrate eine Über- oder Unterschätzung darstellt.

Zudem beruhen die Berechnungen auf Daten zu Karzinomen des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54–55). Das Endometriumkarzinom wird jedoch lediglich von ICD-10 C54.1 vollumfänglich abgebildet, weshalb von einer Überschätzung der Fallzahlen auszugehen ist. Diese Überschätzung wird jedoch mutmaßlich durch eine Unterschätzung, die aus dem Heranziehen der 1-Jahres-Inzidenz resultiert, nivelliert, da die 1-Jahres-Inzidenz nicht alle Patientinnen, die ein Rezidiv erleiden, erfasst. Diese Herangehensweise entspricht den Berechnungen des IQWiG und des G-BA aus dem Verfahren 2024-01-01-D-996 (<sup>81</sup>G-BA, 2024; <sup>82</sup>IQWiG, 2024).

## **2) Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom**

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

Der Anteil der Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom setzt sich hierbei aus zwei Gruppen zusammen: Patientinnen, die sich bei Erstdiagnose in den FIGO-Stadien I oder II befanden (Schritt 2b1) und anschließend ein Rezidiv erlitten (Schritt 2b2), sowie Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadien III oder IV) (Schritt 2a1) und anschließender Rezidiventwicklung (Schritt 2a2).

Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom konnten verschiedene Studien bzw. Datensammlungen identifiziert werden, die Untersuchungen an europäischen Patientinnen auswerten. Demnach befinden sich etwa 12,0 bis 25,0 % aller Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV, welche per definitionem das fortgeschrittene Endometriumkarzinom abbilden (<sup>2</sup>RKI, 2023, S. 92; <sup>46</sup>Huijgens, et al., 2013, S. 182; <sup>51</sup>Imboden, et al., 2021, S. 396; <sup>57</sup>Legge, et al., 2020, S. 194-195; <sup>83</sup>Timmerman, et al., 2020, S. 249; <sup>84</sup>Pauly, et al., 2021, S. 979; <sup>85</sup>Luzarraga Aznar, et al., 2024, S. 661). Ausgehend von 10.103 prognostizierten inzidenten Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Jahr 2025 ergeben sich 1.212–2.526 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Schritt 2a1).

Von diesen 1.212–2.526 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom erleiden etwa 24,5 bis 49,0 % ein Rezidiv, was 297–1.238 Patientinnen entspricht (Schritt 2a2) (<sup>46</sup>Huijgens, et al., 2013, S. 182; <sup>51</sup>Imboden, et al., 2021, S. 396; <sup>56</sup>Siegenthaler, et al., 2022, S. 233; <sup>57</sup>Legge, et al., 2020, S. 194-195).

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen, die nach einer Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms in FIGO-Stadium I oder II ein Rezidiv erleiden, wird zunächst die Anzahl der Patientinnen in diesen frühen Stadien ermittelt. Laut einer Datenerhebung des ZfKD aus den Jahren 2019 und 2020 befanden sich etwa 75,0 % der deutschen Patientinnen mit Endometriumkarzinom, für die Daten zum Krankheitsstadium vorlagen, bei Erstdiagnose in

einem frühen Stadium (<sup>2</sup>RKI, 2023, S. 92). Verschiedene europäische Studien berichten von bis zu 88,0 % der Patientinnen (<sup>46</sup>Huijgens, et al., 2013, S. 182;<sup>51</sup>Imboden, et al., 2021, S. 396;<sup>57</sup>Legge, et al., 2020, S. 194-195;<sup>83</sup>Timmerman, et al., 2020, S. 249;<sup>84</sup>Pauly, et al., 2021, S. 979;<sup>85</sup>Luzarraga Aznar, et al., 2024, S. 661). Bei einer prognostizierten Anzahl von 10.103 inzidenten Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Jahr 2025 entspricht dies 7.577–8.890 Patientinnen, die sich bei Erstdiagnose in Stadium I oder II befinden (Schritt 2b1).

Von diesen Patientinnen erleiden 7,0 bis 10,8 % anschließend ein Rezidiv, was 530–960 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im frühen Stadium entspricht (Schritt 2b2) (<sup>46</sup>Huijgens, et al., 2013, S. 182;<sup>51</sup>Imboden, et al., 2021, S. 396;<sup>56</sup>Siegenthaler, et al., 2022, S. 233;<sup>57</sup>Legge, et al., 2020, S. 194-195;<sup>86</sup>Jeppesen, et al., 2016, S. 54).

Insgesamt ergeben sich für das Jahr 2025 somit **2.040–4.723 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem (initial diagnostiziert in Stadium I/II oder III/IV) Endometriumkarzinom** (Schritt 2c).

Es ist davon auszugehen, dass einige der Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in FIGO-Stadium III oder IV befanden und danach ein Rezidiv erlitten, bereits mit einer Kombination aus Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden. Evidenz für die Wirksamkeit und den regelhaften Einsatz einer erneuten Immun-Chemotherapie im Falle eines Rezidivs gibt es bislang jedoch nicht. Trotz der Nutzung von Zahlenspannen ist deshalb an dieser Stelle von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

### **3) Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt**

In der Literatur finden sich nur wenige Informationen darüber, für welche und wie viele Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom eine systemische Therapie geeignet ist. Eine Studie der Society of Gynecologic Oncology (SGO) zeigt, dass etwa 90,6 % der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium eine Chemotherapie erhalten (<sup>87</sup>Parker, et al., 2020, S. 3). Für Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom sind jedoch keine vergleichbaren Daten verfügbar.

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom kann eine systemische Therapie sowohl bei fortgeschrittenen als auch rezidivierenden Endometriumkarzinomen durchgeführt werden (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 162-166, S. 190-197). Als Obergrenze für den Anteil der Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wird deshalb ein Wert von 100 % angenommen.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 2.040–4.723 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ergeben sich somit **1.848–4.723 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt**.

Da die Studie von Parker et al. konkret auf eine Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom abstellt, nicht jedoch generell auf eine systemische Therapie, stellen die

90,6 % vermutlich eine Unterschätzung dar (<sup>87</sup>Parker, et al., 2020). Andererseits ist in bestimmten Fällen bei Patientinnen mit lokoregionärem Endometriumkarzinom-Rezidiv eine rein lokale Therapie möglich, sodass es sich bei der Obergrenze von 100 % mutmaßlich um eine Überschätzung handelt (<sup>5</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024).

#### ***4\*) Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt***

Die Gesamtpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom kann unterteilt werden in Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom und Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom. Hierbei gilt, dass alle Patientinnen, bei denen kein dMMR/MSI-H-Status nachgewiesen wurde, einem pMMR/MSS-Status zugeordnet werden.

Der Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom, welche einen dMMR/MSI-H-Status aufweisen, wurde bereits in einem früheren Verfahren vollumfänglich dargestellt und bewertet (<sup>79</sup>G-BA, 2024). Um die Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom durchzuführen, wird im nächsten Schritt der Anteil von Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelt.

In zwei deutschen Studien sowie weiteren Untersuchungen an europäischen Patientinnen wurde bei 52,1 bis 79,4 % der Patientinnen ein pMMR/MSS-Status festgestellt (<sup>12</sup>Kommoss, et al., 2018, S. 1184;<sup>51</sup>Imboden, et al., 2021, S. 396;<sup>53</sup>Berg, et al., 2023, S. 649;<sup>56</sup>Siegenthaler, et al., 2022, S. 232;<sup>83</sup>Timmerman, et al., 2020, S. 247;<sup>84</sup>Pauly, et al., 2021, S. 979;<sup>88</sup>Fountzilias, et al., 2019, S. 3). Ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 1.848–4.723 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, bei denen eine systemische Therapie infrage kommt, weisen im Jahr 2025 demnach **963–3.750 dieser Patientinnen ein pMMR/MSS-Endometriumkarzinom** auf.

Bei den ermittelten Werten ist von einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahl auszugehen. pMMR/MSS stellt, anders als dMMR/MSI-H, keinen eigenen Biomarker dar. Bei der pMMR/MSS-Population handelt es sich um eine genomisch sehr heterogene Gruppe. Bislang sind noch keine prädiktiven Biomarker oder Risikoprofile identifiziert worden, anhand derer diejenigen Patientinnen, die besonders von der Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel profitieren würden, ermittelt werden können.

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

Das Bundesministerium für Gesundheit weist in seiner aktuellen Veröffentlichung eine Zahl von 74.306.553 Versicherten für das Jahr 2023 aus, von denen 38.471.084 weibliche Personen sind (<sup>89</sup>BMG, 2023, S. 30). Bei einer Gesamtbevölkerung von 42.885.791 weiblichen Personen im Jahr 2023 ergibt sich hieraus ein Anteil von 89,7 % GKV-versicherten weiblichen Personen in Deutschland (<sup>78</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2025, S. 11).

Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine geschätzte Spanne von **1.658–4.237 GKV-Patientinnen innerhalb der Gesamtpopulation**.

Für die Teilpopulation der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ergibt sich eine geschätzte Spanne von **864–3.364 GKV-Patientinnen innerhalb der pMMR/MSS-Population** für das Jahr 2025.

Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation (<sup>80</sup>GSK, 2025)

Schritt	Patientenpopulation	Anteil	Patientenanzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)		Quelle(n)
			Gesamt-population	pMMR/MSS-Population	
1)	Inzidente Patientinnen mit Endometriumkarzinom (EC) <sup>a</sup>	-	10.103		( <sup>1</sup> ZfKD, 2025; <sup>75</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025; <sup>78</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025)
2a1)	– Primär fortgeschrittenes EC (FIGO-Stadium III/IV bei Erstdiagnose)	12,0–25,0 %	1.212–2.526		( <sup>2</sup> RKI, 2023; <sup>46</sup> Huijgens, et al., 2013; <sup>51</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>57</sup> Legge, et al., 2020; <sup>83</sup> Timmerman, et al., 2020; <sup>84</sup> Pauly, et al., 2021; <sup>85</sup> Luzarraga Aznar, et al., 2024)
2a2)	– davon rezidivierendes EC	24,5–49,0 %	297–1.238		( <sup>46</sup> Huijgens, et al., 2013; <sup>51</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>56</sup> Siegenthaler, et al., 2022; <sup>57</sup> Legge, et al., 2020)
2b1)	– EC im FIGO-Stadium I/II bei Erstdiagnose	75,0–88,0 %	7.577–8.890		( <sup>2</sup> RKI, 2023; <sup>46</sup> Huijgens, et al., 2013; <sup>51</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>57</sup> Legge, et al., 2020; <sup>83</sup> Timmerman, et al., 2020; <sup>84</sup> Pauly, et al., 2021; <sup>85</sup> Luzarraga Aznar, et al., 2024)
2b2)	– davon rezidivierendes EC	7,0–10,8 %	530–960		( <sup>46</sup> Huijgens, et al., 2013; <sup>51</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>56</sup> Siegenthaler, et al., 2022; <sup>57</sup> Legge, et al., 2020; <sup>86</sup> Jeppesen, et al., 2016)
2c)	Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom	-	2.040–4.723		Summe 2a1) + 2a2) + 2b2)

Schritt	Patientenpopulation	Anteil	Patientenanzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)		Quelle(n)
			Gesamt-population	pMMR/MSS-Population	
3)	– davon für eine systemische Therapie geeignet	90,6–100,0 %	1.848–4.723		( <sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2024; <sup>87</sup> Parker, et al., 2020)
4*)	– Anteil Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom	52,1–79,4 %	-	963–3.750	( <sup>12</sup> Kommos, et al., 2018; <sup>51</sup> Imboden, et al., 2021; <sup>53</sup> Berg, et al., 2023; <sup>56</sup> Siegenthaler, et al., 2022; <sup>83</sup> Timmerman, et al., 2020; <sup>84</sup> Pauly, et al., 2021; <sup>88</sup> Fountzilias, et al., 2019)
5)	– davon in der GKV	89,7 %	1.658–4.237	864–3.364	( <sup>78</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025; <sup>89</sup> BMG)
a: 1-Jahres-Inzidenz EC (ICD-10 C54–C55) geschätzt für das Jahr 2025					
*: Berechnung spezifisch für pMMR/MSS-Population					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnte kein früherer Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V identifiziert werden. Eine Einordnung der angegebenen Patientenzahlen im Vergleich zu bisherigen Verfahren ist deshalb nicht möglich.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Eine mögliche Änderung der Anzahl der GKV-Population in der Zielpopulation ist direkt abhängig von der Entwicklung der Inzidenz des Endometriumkarzinoms. Betrachtet man die Inzidenz für das Endometriumkarzinom für den Zeitraum von 2018 bis 2022 (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4), so ist zu erkennen, dass es, wie bereits beschrieben, zu einem leichten Rückgang der Fallzahlen gekommen ist. Für die Vorausberechnung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren werden daher zunächst die rohen Inzidenzraten der Jahre 2018 bis 2022 mittels linearer Regression auf die Jahre 2026 bis 2030 extrapoliert.

Es wurde folgende Regressionsgleichung ermittelt, wobei x das Jahr und y die rohe Inzidenzrate bezeichnet (<sup>80</sup>GSK, 2025):

Rohe Inzidenzrate:  $y = -0,6895x + 1424,3$ ;  $R^2 = 0,8306$ .

Anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzrate und des vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsstands erwachsener Frauen wird die Inzidenz des Endometriumkarzinoms für die Jahre 2026 bis 2030 vorausgerechnet (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der Patientenzahl in der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2026 bis 2030 (<sup>80</sup>GSK, 2025)

Jahr	Prognostizierter Bevölkerungsstand erwachsener Frauen <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b</sup>	Inzidenz – Fallzahl	Prognostizierte Patientenzahl – Gesamtpopulation	Prognostizierte Patientenzahl – pMMR/MSS-Population
2026	36.035.800	27,4	9.864	1.619–4.137	843-3.285
2027	36.054.700	26,7	9.621	1.579–4.035	822-3.204
2028	36.072.700	26,0	9.377	1.539–3.933	802-3.123
2029	36.075.100	25,3	9.129	1.498–3.829	780-3.040
2030	36.080.600	24,6	8.881	1.457–3.725	759-2.958
a: Variante G2-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt bis 2070 für Jungen 84,6/ Mädchen 88,2 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 290.000 Personen/Jahr					
b: Je 100.000 erwachsene Frauen in Deutschland					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quellen: Eigene Berechnungen basierend auf ( <sup>1</sup> ZfKD, 2025; <sup>75</sup> Destatis Statistisches Bundesamt, 2025)					

Aus Tabelle 3-9 wird ersichtlich, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre tendenziell eine Abnahme der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation zu erwarten ist.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dostarlimab (Jemperli) in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Mit der Indikationserweiterung kann Dostarlimab als Erstlinienbehandlung bei allen erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt, angewendet werden. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst somit sowohl Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom als auch jene mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom. Der Zusatznutzen für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wurde in einem früheren Verfahren bereits vollumfänglich dargestellt und bewertet (<sup>79</sup>G-BA, 2024). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist daher die Teilpopulation der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom.

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

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine*

*offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

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

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

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

Die Informationen zur Inzidenz und Prävalenz und weitere epidemiologische Maßzahlen sind der ZfKD-Datenbank und Publikationen des RKI entnommen. Altersabhängige, geschlechtsspezifische rohe Raten und die geschätzten Vorausberechnungen zur Inzidenz der Jahre 2025 bis 2030 wurden mithilfe dieser Daten und der vom statistischen Bundesamt ausgegebenen Bevölkerungszahl von Frauen ermittelt.

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten Datenbankabfrage: Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55: RKI; 2025 [03.01.2025]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
2. RKI, Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 2023 [03.01.2025]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15(1): 10-7.
4. Rodriguez-Palacios DA; Colorado-Yohar SM; Velten M; Vaamonde-Martin RJ; Ballesta M; Chirlaque MD. Incidence and Trend of Type I and II Endometrial Cancer in Women from Two Population-Based European Cancer Registries (1998-2012). *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(7).
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2024 [17.12.2024]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
6. Passarello K; Kurian S; Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019; 35(2): 157-65.
7. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2023; 33(3): 333-42.
8. Hiller GGR; Höhn AK; Mayr D; Brambs CE; Horn L-C. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick. *Die Onkologie.* 2023; 29(5): 406-16.

9. McAlpine J; Leon-Castillo A; Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018; 244(5): 538-49.
10. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(1): 12-39.
11. Kandoth C; Schultz N; Cherniack AD; Akbani R; Liu Y; Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497(7447): 67-73.
12. Kommoss S; McConechy MK; Kommoss F; Leung S; Bunz A; Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018; 29(5): 1180-8.
13. Vermij L; Smit V; Nout R; Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020; 76(1): 52-63.
14. Battaglin F; Naseem M; Lenz HJ; Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018; 16(11): 735-45.
15. Luchini C; Bibeau F; Ligtenberg MJL; Singh N; Nottegar A; Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232-43.
16. Talhouk A; McConechy MK; Leung S; Yang W; Lum A; Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017; 123(5): 802-13.
17. Stelloo E; Nout RA; Naves LC; Ter Haar NT; Creutzberg CL; Smit VT, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(2): 197-204.
18. Cao W; Ma X; Fischer JV; Sun C; Kong B; Zhang Q. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives. *Biomark Res.* 2021; 9(1): 49.

19. Goodman AM; Sokol ES; Frampton GM; Lippman SM; Kurzrock R. Microsatellite-Stable Tumors with High Mutational Burden Benefit from Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(10): 1570-3.
20. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/jemperli/FI\\_Jemperli.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf).
21. Pennant ME; Mehta R; Moody P; Hackett G; Prentice A; Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *Bjog.* 2017; 124(3): 404-11.
22. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Committee. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(5): e124-e9.
23. Frias-Gomez J; Benavente Y; Ponce J; Brunet J; Ibáñez R; Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol.* 2020; 128(11): 792-802.
24. Munro MG; Critchley HO; Broder MS; Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(1): 3-13.
25. Timmermans A; Opmeer BC; Khan KS; Bachmann LM; Epstein E; Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(1): 160-7.
26. Denschlag D; Ulrich U; Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 108(34-35): 571-7.
27. Bauerschmitz GJ; Hellriegel M; Emons G. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. *Der Gynäkologe.* 2017; 50(12): 914-9.
28. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH2020.

29. Steiner E; Eienkel J; Schmidt DD; Horn LC. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. Die Onkologie. 2012; 18.

30. Tejerizo-García A; Jiménez-López JS; Muñoz-González JL; Bartolomé-Sotillos S; Marqueta-Marqués L; López-González G, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. Onco Targets Ther. 2013; 9: 1305-13.

31. Berek JS; Matias-Guiu X; Creutzberg C; Fotopoulou C; Gaffney D; Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 162(2): 383-94.

32. Gaffney D; Matias-Guiu X; Mutch D; Scambia G; Creutzberg C; Fotopoulou C, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. Gynecol Oncol. 2024; 184: 245-53.

33. Schwameis R; Fanfani F; Ebner C; Zimmermann N; Peters I; Nero C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients - An international pooled analysis of three ESGO accredited centres. Eur J Cancer. 2023; 193: 113317.

34. Loukovaara M; Pasanen A; Bützow R. Stage distribution and prognostic accuracy of the 2023 FIGO (the International Federation of Gynecology & Obstetrics) staging system for endometrial cancer: A retrospective cohort study. Int J Gynaecol Obstet. 2024.

35. Vergote I; Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! Eur J Cancer. 2023; 193: 113318.

36. Soslow RA; Tornos C; Park KJ; Malpica A; Matias-Guiu X; Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019; 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): S64-s74.

37. Scholten AN; Smit VT; Beerman H; van Putten WL; Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. Cancer. 2004; 100(4): 764-72.

38. Morice P; Leary A; Creutzberg C; Abu-Rustum N; Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016; 387(10023): 1094-108.

39. Chinczewski L; Krause C; Zocholl D; Boer J; Zwimpfer T; Liebrich C, et al. Patients with endometrial cancer: Expectations and preferences towards therapy and quality of life—First results of an international survey (NOGGO, ENGOT, GCIG - IMPROVE/EXPRESSION XI). *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(16\_suppl): e24120-e.
40. Creutzberg CL; van Putten WL; Koper PC; Lybeert ML; Jobsen JJ; Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003; 89(2): 201-9.
41. Rütten H; Verhoef C; van Weelden WJ; Smits A; Dhanis J; Ottevanger N, et al. Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24).
42. Del Carmen MG; Boruta DM, 2nd; Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54(2): 266-77.
43. Creasman WT; Odicino F; Maisonneuve P; Quinn MA; Beller U; Benedet JL, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 Suppl 1: S105-s43.
44. Ramirez P; Salvo G. Endometrial Cancer 2022 [03.01.2025]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/gynecologic-tumors/endometrial-cancer>.
45. Colombo N; Creutzberg C; Amant F; Bosse T; González-Martín A; Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(1): 2-30.
46. Huijgens AN; Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013; 5(3): 179-86.
47. Makker V; Green AK; Wenham RM; Mutch D; Davidson B; Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017; 4: 19.
48. Fung-Kee-Fung M; Dodge J; Elit L; Lukka H; Chambers A; Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3): 520-9.
49. Stelloo E; Nout RA; Osse EM; Jürgenliemk-Schulz IJ; Jobsen JJ; Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-

stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4215-24.

50. Stelloo E; Bosse T; Nout RA; MacKay HJ; Church DN; Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015; 28(6): 836-44.

51. Imboden S; Nastic D; Ghaderi M; Rydberg F; Siegenthaler F; Mueller MD, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021; 162(2): 394-400.

52. León-Castillo A; de Boer SM; Powell ME; Mileskin LR; Mackay HJ; Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(29): 3388-97.

53. Berg HF; Engerud H; Myrvold M; Lien HE; Hjelmeland ME; Halle MK, et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. *Br J Cancer.* 2023; 128(4): 647-55.

54. Leon-Castillo A; Horeweg N; Peters EEM; Rutten T; Ter Haar N; Smit V, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol.* 2022; 164(3): 577-86.

55. McMeekin DS; Filiaci VL; Thigpen JT; Gallion HH; Fleming GF; Rodgers WH. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(1): 16-22.

56. Siegenthaler F; Lindemann K; Epstein E; Rau TT; Nastic D; Ghaderi M, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022; 165(2): 230-8.

57. Legge F; Restaino S; Leone L; Carone V; Ronsini C; Di Fiore GLM, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(2): 193-200.

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

59. Matei D; Enserro D; Kudrimoti M; Steinhoff M; DiSilvestro P; Walker J, et al. Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma (LBA 5). *Gynecologic Oncology*. 2023; 176: S30-S1.
60. Halla K. Emerging Treatment Options for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2022; 13(1): 45-59.
61. Yang S; Thiel KW; De Geest K; Leslie KK. Endometrial cancer: reviving progesterone therapy in the molecular age. *Discov Med*. 2011; 12(64): 205-12.
62. Fleming GF; Brunetto VL; Cella D; Look KY; Reid GC; Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2159-66.
63. Miller D; Filiaci V; Fleming G; Mannel R; Cohn D; Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(3): 771.
64. Miller DS; Filiaci VL; Mannel RS; Cohn DE; Matsumoto T; Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3841-50.
65. Sorbe B; Andersson H; Boman K; Rosenberg P; Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(4): 803-8.
66. Bartoletti M; Montico M; Lorusso D; Mazzeo R; Oaknin A; Musacchio L, et al. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2024; 125: 102701.
67. Kim JH; Han KH; Park EY; Kim ET; Kim EJ; Tan DSP, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2024; 187: 85-91.

68. Le DT; Durham JN; Smith KN; Wang H; Bartlett BR; Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-13.

69. Maiorano MFP; Messina C; Maiello E; Cormio G; Maiorano BA. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in first-line endometrial cancer treatment: Still the era of microsatellites? *Bjog*. 2024; 131(8): 1157-9.

70. Bogani G; Monk BJ; Powell MA; Westin SN; Slomovitz B; Moore KN, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2024; 35(5): 414-28.

71. Tempfer C; Brucker S; Juhasz-Boess I; Mallmann P; Steiner E; Denschlag D, et al. Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on the Use of Primary Chemoimmunotherapy to Treat Patients with Locally Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023; 83(9): 1095-101.

72. 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.

73. Powell MA; Björge L; Willmott L; Novák Z; Black D; Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol*. 2024; 35(8): 728-38.

74. EMA, European Medicines Agency. European public assessment report JEMPERLI 2025.

75. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Stand: 01/2025 2025 [03.01.2025]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.

76. RKI, Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 2019 [03.01.2025]. Available from: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015\\_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012/krebs_in_deutschland_2015_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

77. RKI, Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021 [03.01.2025]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).

78. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht, Stand: 01/2025 2025 [03.01.2025]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006>.
79. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Beschlusstext 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6664/2024-06-20-AM-RL-XII-Dostarlimab-D-996-BAnz.pdf>.
80. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation JEMPERLI. 2025.
81. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Tragende Gründe zum Beschluss 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10573/2024-06-20-AM-RL-XII-Dostarlimab-D-996-TrG.pdf>.
82. IQWiG, Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Nutzenbewertung IQWiG 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7373/2024-01-01-Nutzenbewertung-IQWiG-Dostarlimab-D-996.pdf>.
83. Timmerman S; Van Rompuy AS; Van Gorp T; Vanden Bempt I; Brems H; Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020; 157(1): 245-51.
84. Pauly N; Baert T; Schmutzler R; du Bois A; Schneider S; Rhiem K, et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 304(4): 975-84.
85. Luzarraga Aznar A; Bebia V; López-Gil C; Villafranca-Magdalena B; Salazar-Huayna L; Castellvi J, et al. Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024; 34(5): 659-66.

86. Jeppesen MM; Jensen PT; Gilså Hansen D; Iachina M; Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study. *Eur J Cancer*. 2016; 69: 51-60.

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

88. Fountzilas E; Kotoula V; Pentheroudakis G; Manousou K; Polychronidou G; Vrettou E, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open*. 2019; 4(2): e000474.

89. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2023), Stand: 17. August 2023. 2023 [03.01.2025]. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM6\\_2023.xlsx](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2023.xlsx).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie\*)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

#### Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation ist Dostarlimab (Jemperli) 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.

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt in Zyklen und gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten Phase beträgt die empfohlene Dosis von Dostarlimab 500 mg, die für 6 Zyklen parallel zu Carboplatin-Paclitaxel einmal alle 3 Wochen (Q3W) als intravenöse Infusion in 0,9 % Natriumchlorid (NaCl)-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 30 Minuten verabreicht wird. In der sich anschließenden zweiten Phase erfolgt eine alleinige Behandlung mit Dostarlimab mit einer Dosis von 1.000 mg, die einmal alle 6 Wochen (Q6W) ebenfalls als intravenöse Infusion für alle nachfolgenden Zyklen verabreicht wird. Die Verabreichung sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs durchgeführt und überwacht werden. Die Behandlung mit Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden (<sup>1</sup>GSK, 2025).

Da die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet besitzen, liefern die entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu empfohlenen Dosierungen in dieser Indikation (<sup>2</sup>Bendalis, 2023;<sup>3</sup>Axionovo, 2020). Deshalb basieren die zur Berechnung von Kosten und Verbrauch verwendeten Dosierungen auf den entsprechenden Angaben der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom zu einem vergleichbaren Therapieschema von Carboplatin-Paclitaxel in Kombination mit einer Immuntherapie (Trastuzumab) (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Demnach soll Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 5 einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht werden. Dies deckt sich mit dem Dosierungsschema der zulassungsrelevanten Studie RUBY, in der Carboplatin in der Kombination mit Paclitaxel und Dostarlimab ebenfalls in einer Dosierung von AUC 5 verwendet wurde. Die Verabreichung von Paclitaxel erfolgt in der Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) ebenfalls einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Carboplatin und Paclitaxel werden in Kombination mit Dostarlimab für insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

## Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Carboplatin-Paclitaxel

Die Kombinationschemotherapie Carboplatin-Paclitaxel ist wie schon beschrieben für die Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom nicht zugelassen (<sup>2</sup>Bendalis, 2023;<sup>3</sup>Axionovo, 2020). Dementsprechend sind in den Fachinformationen keine spezifischen Angaben zu den Dosierungen für das vorliegende Teilanwendungsgebiet zu finden. Dennoch wird diese Therapie in Leitlinien zum Endometriumkarzinom empfohlen und stellte darüber hinaus vor den Zulassungen der innovativen Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren und Chemotherapie den Versorgungsstandard von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). So empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom für die Verabreichung von Carboplatin im Rahmen einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie eine Dosierung von AUC 5 oder AUC 6. Auch in den europäischen Leitlinien wird eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5 bis 6 benannt (<sup>5</sup>Concin, et al., 2021). Daten einer aktuellen Studie zur Evaluierung der Versorgungsrealität bzw. des Versorgungsstandards von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom zeigen, dass von insgesamt 72 Patientinnen, die mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, 63 % (n= 45) Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 erhielten (<sup>6</sup>ClinicalTrials.gov, 2024). Dies wird gestützt durch weitere Literaturquellen, die ebenfalls eine AUC 5 als die besser verträgliche und folglich bevorzugte Dosierung angeben (<sup>7</sup>Ralser, et al., 2023). Daher wird im vorliegenden Dossier für Carboplatin eine Dosierungsspanne von AUC 5–6 zur Berechnung der Kosten veranschlagt. Die Verabreichung von Carboplatin erfolgt einmal alle 3 Wochen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 15–60 Minuten. Carboplatin sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung neoplastischer Therapien qualifizierten und erfahrenen Arztes verabreicht werden (<sup>2</sup>Bendalis, 2023).

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

Die Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel sollte bei einem Nicht-Ansprechen des Tumors, bei Progress der Erkrankung oder beim Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Darüber hinaus wird keine präzise, maximale Therapiedauer in den Fachinformationen von Carboplatin und Paclitaxel angegeben (<sup>2</sup>Bendalis, 2023;<sup>3</sup>Axionovo, 2020). Aktuelle Literaturquellen geben für die Kombinationstherapie Carboplatin-Paclitaxel beim primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom eine Therapiedauer von 6 Zyklen an (<sup>7</sup>Ralser, et al., 2023). Dies ist in Übereinstimmung mit dem Studiendesign der zulassungsrelevanten Studie RUBY, in der im Vergleichsarm Carboplatin-Paclitaxel ebenfalls für 6 Zyklen verabreicht wurden (<sup>8</sup>Mirza, et al., 2023). Um das in der Versorgungsrealität vorherrschende Therapieregime von 6 Zyklen adäquat widerzuspiegeln und um die

Konformität zur zulassungsrelevanten Studie zu wahren, wird im vorliegenden Dossier zur weiteren Kostenberechnung dementsprechend eine Therapiedauer von 6 Zyklen angenommen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 11,7 Tage	<u>Dostarlimab:</u> <b>500 mg</b> ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 500 mg)  anschließend <b>1.000 mg</b> ( $\cong$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg)	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 6 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 1 Durchstechflasche à 500 mg  5,7 Zyklen $\times$ 1 Behandlungstag pro Zyklus $\times$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg  <b>Jahresverbrauch: 8.700 mg</b> ( $\cong$ 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Folgejahre: 8,7 Tage		Folgejahre: 8,7 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 2 Durchstechflaschen à 500 mg  <b>Jahresverbrauch: 8.700 mg</b> ( $\cong$ 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg)
		<u>Carboplatin:</u> 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> AUC 5 ( <b>604,5 mg</b> ) ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 600 mg und 50 mg)	<u>Carboplatin:</u> 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg  <b>Jahresverbrauch: 3.900 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg)
		<u>Paclitaxel:</u> 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF = <b>309,75 mg</b> ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 300 mg und 30 mg)	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg  <b>Jahresverbrauch: 1.980 mg</b> ( $\cong$ 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>				
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b>	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometrium-	<u>Carboplatin:</u> 6 Tage	<u>Carboplatin:</u> AUC 5–6 ( <b>604,5-725,4 mg</b> ) ( $\cong$ 1 Durchstechflasche à 600 mg und 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 600 mg und 150 mg)	<u>Carboplatin:</u> Untergrenze: 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg  <b>Jahresverbrauch: 3.900 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	karzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt.			(≅ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 50 mg)  Obergrenze: 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg  <b>Jahresverbrauch: 4.500 mg</b> (≅ 6 Durchstechflaschen à 600 mg und 6 Durchstechflaschen à 150 mg)
		<u>Paclitaxel:</u> 6 Tage	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF = <b>309,75 mg</b> (≅ 1 Durchstechflasche à 300 mg und 30 mg)	<u>Paclitaxel:</u> 6 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg  <b>Jahresverbrauch: 1.980 mg</b> (≅ 6 Durchstechflaschen à 300 mg und 6 Durchstechflaschen à 30 mg)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und von Carboplatin-Paclitaxel basieren auf den jeweiligen Fachinformationen der berücksichtigten Wirkstoffe (<sup>1</sup>GSK, 2025; <sup>2</sup>Bendalis, 2023; <sup>3</sup>Axionovo, 2020) sowie der relevanten S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024) und der aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie (<sup>5</sup>Concin, et al., 2021).

Die Dosierung von systemischen Chemotherapien richtet sich zumeist nach der KOF der Patientinnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgt die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (<sup>9</sup>Du Bois, et al., 1989):

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

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 69,2 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 165,8 cm bei Frauen in Deutschland (<sup>10</sup>Destatis Statistisches Bundesamt, 2021) ergibt sich bei Anwendung der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche für Frauen von 1,77 m<sup>2</sup>. Dieser Wert wird für die Ermittlung der folgenden Jahresverbräuche zugrunde gelegt.

### Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

#### Dostarlimab

Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt in Zyklen und gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten Phase beträgt die empfohlene Dosis von Dostarlimab 500 mg, die für 6 Zyklen parallel zur Chemotherapie einmal alle 3 Wochen (Q3W) verabreicht wird. Dies entspricht 6 Durchstechflaschen mit 500 mg. In der sich anschließenden zweiten Phase erfolgt eine alleinige Behandlung mit Dostarlimab mit einer Dosis von 1.000 mg, die einmal alle 6 Wochen (Q6W) verabreicht wird (<sup>1</sup>GSK, 2025). Daraus ergibt sich bei Berücksichtigung von 5,7 Zyklen ein Verbrauch von 11,4 Durchstechflaschen mit 500 mg. Insgesamt liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dostarlimab somit im ersten Jahr bei 8.700 mg pro Patientin ( $\cong$  17,4 Durchstechflaschen mit 500 mg). In den Folgejahren liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei Berücksichtigung von 1000 mg für 8,7 Zyklen ebenfalls bei 8.700 mg pro Patientin ( $\cong$  17,4 Durchstechflaschen mit 500 mg).

#### Carboplatin-Paclitaxel

Da die Kombinationstherapie Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zugelassen ist, wurden die Dosierungsempfehlungen für beide Wirkstoffe der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom entnommen (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Diese gibt im Rahmen einer Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie und Immuntherapie (Trastuzumab) eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5 vor (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Dieser Wert wurde für die folgenden Berechnungen als Grundlage genommen.

Die exakte Dosierung von Carboplatin kann gemäß Fachinformation nach der Calvert-Formel berechnet werden (<sup>2</sup>Bendalis, 2023):

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

Um die erforderliche Gesamtdosis anhand der Calvert-Formel berechnen zu können, wird die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) benötigt. Sie gibt Aufschluss über die Nierenfunktion und adjustiert die Calvert-Formel hinsichtlich renaler Dysfunktion. Die GFR kann mithilfe der

CKD-EPI-Formel berechnet werden (<sup>11</sup>Levey, et al., 2009). Unter Berücksichtigung der drei Parameter Geschlecht, Hautfarbe und Serumkreatininbereich erhält man für die Zielpopulation dieses Dossiers folgende adaptierte CKD-EPI-Formel (<sup>11</sup>Levey, et al., 2009):

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

Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin beträgt für Frauen 0,5–1,0 mg/dl (<sup>12</sup>DocCheck, 2024). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert für Frauen von 0,75 mg/dl. Das durchschnittliche Alter von Frauen in Deutschland betrug im Jahr 2022 45,9 Jahre (<sup>13</sup>BiB, 2022). Setzt man diese Werte in die beschriebene CKD-EPI-Formel ein (<sup>11</sup>Levey, et al., 2009), erhält man eine durchschnittliche GFR von 95,90 ml/min.

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

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

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

Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis gemäß S3-Leitlinie 175 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m<sup>2</sup> einem Verbrauch von 309,75 mg pro Zyklus ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 300 mg und 1 Durchstechflasche mit 30 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt, unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs, bei Anwendung in der Kombinationstherapie mit Dostarlimab und Carboplatin (6 Zyklen) bei 1.980 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 300 mg und 6 Durchstechflaschen mit 30 mg).

## Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Carboplatin-Paclitaxel

Da die Kombinationstherapie Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht zugelassen ist, wurden die Dosierungen basierend auf den Angaben aus Leitlinien, Literaturangaben sowie der klinischen Versorgungsrealität gewählt. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für Carboplatin eine Dosierung von AUC 5 oder AUC 6 (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024) und auch die europäische Leitlinie gibt eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5–6 an (<sup>5</sup>Concin, et al., 2021). In der gegenwärtigen Versorgungssituation wird vornehmlich AUC 5 als die besser verträgliche Dosierung gewählt (<sup>7</sup>Ralser, et al., 2023). Daten der SMARAGD-Studie bestätigen den mehrheitlichen Einsatz von Carboplatin AUC 5 in der tatsächlichen Versorgung (<sup>6</sup>ClinicalTrials.gov, 2024). Basierend auf dieser heterogenen Datenlage wurde für die Berechnung des Verbrauchs und der Kosten eine Dosierungsspanne von AUC 5–6 für Carboplatin berücksichtigt.

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

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

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

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

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

Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis gemäß S3-Leitlinie 175 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen (<sup>4</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Dies entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m<sup>2</sup> einem Verbrauch von 309,75 mg pro Zyklus ( $\cong$  1 Durchstechflasche mit 300 mg und 1 Durchstechflasche mit 30 mg). Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt bei Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs und Anwendung gemäß Leitlinienempfehlung (6 Zyklen) bei 1.980 mg pro Patientin ( $\cong$  6 Durchstechflaschen mit 300 mg und 6 Durchstechflaschen mit 30 mg).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>b</sup> in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Dostarlimab</b>		
Jemperli 500 mg Infusionslösung PZN: 16902236	4.557,80 €	4.299,03 € [1,77; 257,00]
<b>Carboplatin<sup>c</sup></b>		
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück; PZN: 9492393	34,66 €	31,78 € [1,77; 1,11]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg 1 Stück; PZN: 9492424	300,84 €	285,33 € [1,77; 13,74]
<b>Paclitaxel<sup>c</sup></b>		
AXITAXEL 6 mg/ml 30 mg 1 Stück; PZN: 5121808	94,76 €	89,03 € [1,77; 3,96]
AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück; PZN: 4616063	845,77 €	804,40 € [1,77; 39,60]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>		
<b>Carboplatin<sup>c</sup></b>		
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 50 mg 1 Stück; PZN: 9492393	34,66 €	31,78 € [1,77; 1,11]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg 1 Stück; PZN: 9492401	83,06 €	77,89 € [1,77; 3,40]
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg 1 Stück; PZN: 9492424	300,84 €	285,33 € [1,77; 13,74]
<b>Paclitaxel<sup>c</sup></b>		
AXITAXEL 6 mg/ml 30 mg 1 Stück; PZN: 5121808	94,76 €	89,03 € [1,77; 3,96]

AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg 1 Stück; PZN: 4616063	845,77 €	804,40 € [1,77; 39,60]
a: Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK) (Stand: 01.02.2025)		
b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Es wurde der gemäß § 130 Absatz 1 SGB V gültige Apothekenabschlag von 1,77 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen berücksichtigt; Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V		
c: Es sind die Packungsgrößen des Herstellers mit den insgesamt geringsten Kosten dargestellt. Sind die Packungsgrößen bei mehreren Herstellern zum gleichen Preis erhältlich, so wird beispielhaft einer der Hersteller genannt.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
*Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und von Carboplatin-Paclitaxel geben den Stand der deutschen Lauer-Taxe zum 01.02.2025 wieder. Angegeben sind die aktuellen Apothekenabgabepreise (Taxe-VK) sowie die Kosten pro Packung abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe mit Stand 01.02.2025 entnommen. Für den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wurde der gemäß § 130 Absatz 1 SGB V gültige Wert von 1,77 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen angesetzt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt.

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

#### Dostarlimab (Jemperli)

Der Apothekenabgabepreis von Jemperli (Dostarlimab 50 mg/ml, 10 ml pro Durchstechflasche) beträgt 4.557,80 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 257,00 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 4.299,03 € pro Packung.

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

Der Apothekenabgabepreis von CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 50 mg pro Durchstechflasche) beträgt 34,66 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 1,11 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 31,78 €. Der Apothekenabgabepreis von CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 150 mg pro Durchstechflasche) beträgt 83,06 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 3,40 € ergibt

sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 77,89 € pro Packung. Für CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml (Carboplatin, 600 mg pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 300,84 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 13,74 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 285,33 € pro Packung.

#### Paclitaxel (AXITAXEL 6 mg/ml)

Der Apothekenabgabepreis von AXITAXEL 6 mg/ml (Paclitaxel, 30 mg pro Durchstechflasche) beträgt 94,76 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 3,96 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 89,03 € pro Packung. Für AXITAXEL 6 mg/ml (Paclitaxel, 300 mg pro Durchstechflasche) beträgt der Preis 845,77 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 39,60 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 804,40 € pro Packung.

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

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Dostarlimab</b> Jemperli 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1. Jahr: 11,7 Folgejahre: 8,7
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>a</sup>	1	1. Jahr: 5,7 Folgejahre: 8,7
		Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial (In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR-Nachweis)	1	1
<b>Carboplatin</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>b</sup>	0	0
<b>Paclitaxel</b> AXITAXEL 6 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	6
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	6
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	6
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>				
<b>Carboplatin</b> (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml	pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>c</sup>	0	0
<b>Paclitaxel</b> (in Kombination mit Carboplatin) AXITAXEL 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	6
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	1	6
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	1	6
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	1	6
<p>a: wird im 1. Jahr nur für 5,7 Zyklen berechnet, da in den ersten 6 Zyklen Dostarlimab am gleichen Tag wie Carboplatin-Paclitaxel verabreicht wird und in diesem Fall nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist</p> <p>b: wird nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Dostarlimab mit Carboplatin-Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist</p> <p>c: wird nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Carboplatin-Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>*Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.</p>				

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

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen von Jemperli, CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml und AXITAXEL 6 mg/ml wurden die in Tabelle 3-14 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert (<sup>1</sup>GSK, 2025;<sup>2</sup>Bendalis, 2023;<sup>3</sup>Axionovo, 2020). Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sowie mit Carboplatin-Paclitaxel unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Entsprechend der derzeitigen Beschlusspraxis des G-BA werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die regelhaft entsprechend der jeweiligen Fachinformation sowohl für das zu

bewertende Arzneimittel als auch für die ZVT anfallen, nicht berücksichtigt. Darunter ist die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder die Verordnung sonstiger Leistungen zu verstehen. Des Weiteren werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laboruntersuchungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über die üblichen Aufwendungen im Behandlungsverlauf hinausgehen, ebenfalls nicht in die Kostenberechnung aufgenommen (<sup>14</sup>G-BA, 2023). Leistungen, die im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen oder auch Leistungen, die nicht für jede Patientin infrage kommen, werden auch nicht berücksichtigt. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung/Zyklus pro Jahr ermittelt.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen Arzneimittel geben den Stand der Lauer-Taxe zum 01.02.2025 wieder.

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

#### Dostarlimab (Jemperli)

Bei der Verabreichung von Dostarlimab entstehen im ersten Behandlungsjahr pro Zyklus (insgesamt 11,7 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten. Da in den ersten 6 Zyklen die Verabreichung von Dostarlimab am gleichen Tag wie die Verabreichung von Carboplatin-Paclitaxel erfolgt, wird in diesem Zeitraum nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe berechnet. Zudem soll gemäß Fachinformation der dMMR/MSI-H-Tumorstatus anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC (Immunhistochemie), PCR (Polymerase-Kettenreaktion) oder NGS (Next Generation Sequencing) bestimmt werden (<sup>1</sup>GSK, 2025). In den Folgejahren entstehen pro Zyklus (insgesamt 8,7 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie für die Durchführung einer Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten.

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

Bei der Verabreichung von Carboplatin entstehen pro Zyklus (insgesamt 6 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (<sup>2</sup>Bendalis, 2023). Die Kosten für die Durchführung der Infusion werden nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Dostarlimab mit Carboplatin-Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe berechnet wird.

#### Paclitaxel (AXITAXEL 6 mg/ml)

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

### Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Carboplatin-Paclitaxel (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml, AXITAXEL 6 mg/ml)

Bei der Verabreichung von Carboplatin entstehen pro Zyklus (insgesamt 6 Zyklen) Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sowie für die Durchführung der Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (<sup>2</sup>Bendalis, 2023). Die Kosten für die Durchführung der Infusion werden nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe mit Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe berechnet wird.

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

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

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

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Dexamethason wird hier unter Berücksichtigung des notwendigen Jahresverbrauchs von 12 Einheiten und eines möglichst geringen Verwurfs der Apothekenabgabepreis einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg (20 Stück) in Höhe von 54,09 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 52,32 €. Für eine Behandlung (2-mal täglich 20 mg) entstehen Kosten in Höhe von 5,23 €. Die Gesamtkosten pro Jahr inklusive des anfallenden Verwurfs durch angebrochene Packungen werden in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin wird hier unter Berücksichtigung des notwendigen Jahresverbrauchs von 6 Einheiten und eines möglichst geringen Verwurfs der Apothekenabgabepreis einer Packung DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung Amp (10 x10 ml) in Höhe von 26,60 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 1,93 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 22,90 €. Für eine Dosis von 50 mg wird eine Einheit des Arzneimittels (10 ml) benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 2,29 €. Die Gesamtkosten pro Jahr inklusive des anfallenden Verwurfs durch angebrochene Packungen werden in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Für die Berechnung der Kosten der Prämedikation mit Cimetidin wird hier unter Berücksichtigung des notwendigen Jahresverbrauchs von 12 Einheiten und eines möglichst geringen Verwurfs der Apothekenabgabepreis einer Packung H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml (10 x 2 ml) in Höhe von 19,80 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts in Höhe von 0,40 € ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 17,63 €. Für eine Dosis von 300 mg werden zwei Einheiten des Arzneimittels benötigt. Dies entspricht Kosten in Höhe von 3,53 €. Die Gesamtkosten pro Jahr inklusive des anfallenden Verwurfs durch angebrochene Packungen werden in Tabelle 3-16 aufgeführt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b><i>Dostarlimab</i></b>	
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	8,30 €
Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung, wenn diese laut Fachinformation obligat ist; zweimal im Krankheitsfall (EBM 19464)	214,90 €
<b><i>Carboplatin</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	8,30 €
<b><i>Paclitaxel</i></b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	20,45 €
Prämedikation: Dexamethason: 20 mg 2 x tgl. p. o. z. B. DEXAMETHASON TAD 20 mg	5,23 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation: Diphenhydramin: 50 mg i. v. z. B. DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10 Stück)	2,29 € <sup>a</sup>
Prämedikation: Cimetidin: 300 mg i. v. z. B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Inj.-Lsg. Amp.	3,53 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>	
<b>Carboplatin (in Kombination mit Paclitaxel)</b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM 02100)	8,30 €
<b>Paclitaxel (in Kombination mit Carboplatin)</b>	
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	20,45 €
Prämedikation: Dexamethason: 20 mg p. o. (2 x tgl.) z. B. DEXAMETHASON TAD 20 mg	5,23 € <sup>a</sup>
Prämedikation: Diphenhydramin: 50 mg i. v. z. B. DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10 Stück)	2,29 € <sup>a</sup>
Prämedikation: Cimetidin: 300 mg i. v. z. B. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Inj.-Lsg. Amp.	3,53 € <sup>a</sup>
a: Basierend auf dem Apothekenabgabepreis abzüglich des Herstellerrabatts und des Apothekenrabatts der kostengünstigsten Packungen unter Berücksichtigung des notwendigen Jahresverbrauchs und eines möglichst geringen Verwurfs.	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
*Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.	

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

Gemäß der Tragenden Gründe im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Pertuzumab/Trastuzumab mit Beschlussfassung vom 16. März 2023 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe (<sup>14</sup>G-BA, 2023). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (<sup>15</sup>GKV-SV, 2022). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Pertuzumab/Trastuzumab mit Beschlussfassung vom 16. März 2023 herangezogen.

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen geben den Stand der Lauer-Taxe zum 01.02.2025 wieder. Die Kosten der Prämedikation mit Dexamethason werden anhand von DEXAMETHASON TAD 20 mg mit 5,23 € je Behandlungstag (2 x tgl. Gabe) abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand von DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung (10 x 10 ml) mit 2,29 € je Behandlung abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand von H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung (10 x 2 ml) mit 3,53 € je Behandlung abgerechnet (siehe Tabelle 3-16).

Die Kosten für die notwendigen Infusionen wurden aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 1. Quartal 2025) entnommen. Laut EBM-Katalog 2025 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (<sup>16</sup>KBV, 2025). Erfolgt jedoch über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 02100 oder 02101, so sind diese nur einmal je Behandlungstag berechnungsfähig. Da davon ausgegangen werden kann, dass alle Patientinnen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt werden über einen zentralen Venenkatheter verfügen, wird im Folgenden für die Behandlungstage, an denen mehrere Infusionen erfolgen, nur die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe betrachtet und dementsprechend nur eine Infusion mit der entsprechenden Gesamtdauer pro Behandlungstag berechnet (siehe Tabelle 3-14). Für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung (Nachweis einer MSI-H bzw. dMMR) ist die EBM-Ziffer 19464 mit einem Betrag von 107,45 € abrechnungsfähig. Diese wird im Krankheitsfall zweimal abgerechnet, d. h. es fallen insgesamt Kosten in einer Höhe von 214,90 € an.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Dostarlimab</b> Jemperli 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1. Jahr: 1.170,00 € Folgejahre: 870,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>a</sup>	1. Jahr: 47,31 € Folgejahre: 72,21 €
		Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial (In-vitro-Diagnostik, MSI-H bzw. dMMR-Nachweis)	214,90 €
<b>Carboplatin</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>b</sup>	0
<b>Paclitaxel</b> AXITAXEL 6 mg/ml		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	122,70 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	52,32 € <sup>d</sup>
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	22,90 € <sup>d</sup>
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	35,26 € <sup>d</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>			
<b>Carboplatin</b> (in Kombination mit Paclitaxel) CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom,	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten <sup>a</sup>	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	für die eine systemische Therapie infrage kommt		
<b>Paclitaxel</b> (in Kombination mit Carboplatin) AXITAXEL 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten <sup>a</sup>	122,70 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2 x tgl. p. o.	52,32 € <sup>d</sup>
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg i. v.	22,90 € <sup>d</sup>
		Prämedikation Cimetidin 300 mg i. v.	35,26 € <sup>d</sup>
<p>a: wird im 1. Jahr nur für 5,7 Zyklen berechnet, da in den ersten 6 Zyklen Dostarlimab am gleichen Tag wie Carboplatin-Paclitaxel verabreicht wird und in diesem Fall nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist (EBM 02101)</p> <p>b: wird nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Dostarlimab mit Carboplatin-Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist (EBM 02101)</p> <p>c: wird nicht berechnet, da bei der kombinierten Gabe von Carboplatin-Paclitaxel am gleichen Tag nur eine Infusion für die Gesamtdauer der Gabe der verschiedenen Wirkstoffe abrechenbar ist (EBM 02101)</p> <p>d: Gesamtkosten pro Patient und Jahr unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs durch angebrochene Packungen</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>*Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Dostarlimab</b> Jemperli 50 mg/ml In Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 74.803,12 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 262,21 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 1.170,00 €	<u>Dostarlimab:</u> 1. Jahr: 76.235,33 €
		Folgejahre: 74.803,12 €	Folgejahre: 72,21 €	Folgejahre: 870,00 €	Folgejahre: 75.745,33 €
		<u>Carboplatin:</u> 1.902,66 €	<u>Carboplatin:</u> 0 €	<u>Carboplatin:</u> 600,00 €	<u>Carboplatin:</u> 2.502,66 €
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml AXITAXEL 6 mg/ml		<u>Paclitaxel:</u> 5.360,58 €	<u>Paclitaxel:</u> 233,18 €	<u>Paclitaxel:</u> 600,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 6.193,76 €
<b>Gesamt:</b>		1. Jahr: 82.066,36 €  Folgejahre: 74.803,12 €	1. Jahr: 495,39 €  Folgejahre: 72,21 €	1. Jahr: 2.370,00 €  Folgejahre: 870,00 €	1. Jahr: 84.931,75 €  Folgejahre: 75.745,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</b>					
<b>Carboplatin-Paclitaxel</b> CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml AXITAXEL 6 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	<u>Carboplatin:</u> 1.902,66 €– 2.179,32 €	<u>Carboplatin:</u> 0 €	<u>Carboplatin:</u> 600,00 €	<u>Carboplatin:</u> 2.502,66 €– 2.779,32 €
		<u>Paclitaxel:</u> 5.360,58 €	<u>Paclitaxel:</u> 233,18 €	<u>Paclitaxel:</u> 600,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 6.193,76 €
<b>Gesamt:</b>		7.263,24 €– 7.539,90 €	233,18 €	1.200,00 €	8.696,42 €– 8.973,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
*Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als pdf-Datei beigelegt (<sup>17</sup>GSK, 2025).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bisher werden Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation vorwiegend mit systemischen Chemotherapien behandelt. Die deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom empfiehlt die für das AWG nicht zugelassene Wirkstoffkombination Carboplatin-Paclitaxel. Das Ansprechen auf adjuvante Chemotherapien ist bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom häufig gering (siehe Abschnitt 3.2.2).

Im August 2024 erhielt der anti-PD-L1-Inhibitor Durvalumab die europäische Zulassung zur Verwendung in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die dMMR/MSI-H-Population sowie zusätzlich in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib für die pMMR-Population. Seit Oktober 2024 ist zudem der anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen. Die Therapielandschaft für pMMR-Endometriumkarzinome hat sich somit dramatisch verändert. Mit der Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der Gesamtpopulation sind insgesamt zwei anti-PD-1-Antikörper und eine Kombination aus einem anti-PD-L1-Antikörper mit einem PARP-Inhibitor nun für diese Patientinnen verfügbar. Drei neue zugelassene immunbasierte Therapien haben die Therapielandschaft bei Endometriumkarzinomen permanent verändert.

Mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel steht eine innovative zugelassene, zielgerichtete Kombinationstherapie aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie zur Verfügung, die für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom eingesetzt werden kann. Die Kombinationstherapie mit Dostarlimab ist im vorliegenden Indikationsgebiet hinsichtlich ihrer Wirksamkeit der alleinigen Chemotherapie deutlich überlegen. Eine genaue Spezifizierung und Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit zwar noch nicht möglich, jedoch ist davon auszugehen, dass durch die Europäische Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel und die Veröffentlichung konsistenter Daten dreier unabhängiger Phase III-Studien zur Effektivität der Immun-Chemotherapie, dieses Therapieregime für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinientherapie eine breite Anwendung finden wird (<sup>8</sup>Mirza, et al., 2023; <sup>18</sup>Colombo, et al., 2023; <sup>19</sup>Eskander, et al., 2023). Evidenz für die Wirksamkeit und den regelhaften Einsatz einer erneuten Immun-Chemotherapie oder erneuten Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie im Falle eines Rezidivs gibt es bislang nicht.

Zusätzlich können folgende Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen:

### **Kontraindikationen**

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Dostarlimab innerhalb der Zielpopulation Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht behandelt werden (<sup>1</sup>GSK, 2025). Es liegen keine belastbaren Informationen bzw. Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkung zutrifft.

### **Therapieabbrüche**

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

### **Patientenpräferenzen**

In der zulassungsrelevanten Studie RUBY wurden bei der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel eine statistisch signifikante und relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies Überleben erzielt (siehe Modul 4). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand der Patientin, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patientinnen in der Versorgungsrealität eine Kombinationstherapie mit Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patientinnen diese Behandlung bevorzugt.

### **Versorgungsbereich**

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

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

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

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Es wurden Informationen aus der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025), den Fachinformationen der relevanten Arzneimittel, dem EBM-Katalog sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/jemperli/FI\\_Jemperli.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf).

2. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2023. 2023 [17.12.2024]. Available from: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/8a8dccda-8526-496a-b1b3-cdd50c350203.pdf>.

3. Axionovo. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 02/2020. 2020 [17.12.2024]. Available from: [https://www.axionovo.de/axios/Downloads/LogIn-Daten/Fachinformation\\_axitaxel\\_V022020\\_0.pdf](https://www.axionovo.de/axios/Downloads/LogIn-Daten/Fachinformation_axitaxel_V022020_0.pdf).

4. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2024 [17.12.2024]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf).

5. 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.

6. ClinicalTrials.gov. SMARAGD - Clinical Research Platform on Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal and Endometrial Cancer Treatment and Outcomes (data on file) 2024 [20.12.2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129969>.

7. Ralser DJ; Condic M; Otten LA; Koensgen D; Stope MB; Egger EK, et al. Evolving treatment landscape of advanced endometrial cancer - A current perspective from a German tertiary referral center for gynecological oncology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 282: 61-3.
8. Mirza MR; Chase DM; Slomovitz BM; dePont Christensen R; Novak Z; Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023.
9. Du Bois D; Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989; 5(5): 303-11; discussion 12-3.
10. Destatis Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021. Stand: 27. März 2023. 2021 [17.12.2024]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
11. Levey AS; Stevens LA; Schmid CH; Zhang YL; Castro AF, 3rd; Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604-12.
12. DocCheck. Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin 2024 [20.12.2024]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
13. BiB, Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) 2022 [17.12.2024]. Available from: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie) - Tragende Gründe zum Beschluss 2023 [17.12.2024]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab-Trastuzumab\\_D-872\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf).
15. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 01.03.2022 2022 [17.12.2024]. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).

16. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025. 2025 [03.02.2025]. Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

17. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung der Jahrestherapiekosten JEMPERLI. 2025.

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

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

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind wörtlich aus der deutschen Fachinformation für Jemperli entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2025;<sup>2</sup>GSK, 2025).

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

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

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

#### Dosierung

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

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

In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1.000 mg Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

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

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

3 Wochen zwischen Zyklus 6 und Zyklus 7

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

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

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *JEMPERLI Monotherapie*

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1.000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

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

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

3 Wochen zwischen Zyklus 3 und Zyklus 5

Abbildung 3-5: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie

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

*Dosierungsanpassungen*

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

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation werden detaillierte Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gegeben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz	2, 3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.  Im Falle eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung während einer adäquaten Hormontherapie, die Behandlung dauerhaft beenden.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
Pneumonitis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Falls Grad 2 erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Nephritis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Exfoliative dermatologische Erkrankungen (z. B. SJS, TEN, DRESS)	vermutet	Behandlung bei jedem Schweregrad unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn nicht bestätigt oder die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	bestätigt	Dauerhaft beenden.
Myokarditis	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Schwere neurologische Toxizitäten (Myastheniesyndrom/	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, transverse Myelitis)		
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Sarkoidose, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Syndrom)	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Wiederauftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen nach dem Abklingen zu $\leq$ Grad 1 (außer bei Pneumonitis, siehe oben)	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
<b>Andere Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	2	Behandlung unterbrechen. Bei Abklingen innerhalb von 1 Stunde nach Beendigung kann die Infusion bei 50 % der anfänglichen Infusionsrate erneut begonnen werden. Ein erneuter Beginn der Infusion ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen. Falls Grad 2 mit adäquater Prämedikation erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
<p>a: Die Toxizität wird auf Basis der Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) des US National Cancer Institute Version 5.0 klassifiziert.</p> <p>b: AST = Aspartataminotransferase</p> <p>c: ALT = Alaninaminotransferase</p> <p>d: ULN = <i>upper limit of normal</i> (obere Normgrenze)</p> <p>e: Bei Patientinnen mit Lebermetastasen, die die Behandlung mit einer Grad-2-Erhöhung der AST oder ALT beginnen, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn AST oder ALT mindestens 1 Woche um <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zur Baseline erhöht ist.</p>		

### Patientenkarte

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

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

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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

möglichen schwerwiegenden und tödlichen immunvermittelten Reaktionen.

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

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

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

#### Immunvermittelte Pneumonitis

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

#### Immunvermittelte Kolitis

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

#### Immunvermittelte Hepatitis

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

Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

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

#### *Hypothyreose und Hyperthyreose*

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

#### *Nebenniereninsuffizienz*

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

#### Immunvermittelte Nephritis

Dostarlimab kann immunvermittelte Nephritis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelter Ausschlag

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

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

### Immunvermittelte Arthralgie

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

### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen können bei Patientinnen auftreten, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen das hyperakute Graft-versus-Host-Syndrom (*graft-versus-host disease*, GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach intensitätsreduziertem Schema zur Konditionierung sowie Fiebersyndrom, das eine Steroidbehandlung erfordert (ohne bekannte infektiöse Ursache). Diese Komplikationen können trotz Interventionstherapie zwischen PD-1/PD-L1-Blockade und allogener HSZT auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.

### Infusionsbedingte Reaktionen

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

Patienten und Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden

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

Patientinnen mit folgendem Status wurden von der RUBY-Studie ausgeschlossen:

begleitende maligne Erkrankung oder frühere nicht-endometriale invasive maligne Erkrankung, bei der die Patientinnen weniger als 3 Jahre krankheitsfrei waren oder bei der sie eine aktive Behandlung gegen das Malignom in den letzten 3 Jahren erhielten; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis, oder beides; bekannte HIV-, aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion in der Vorgeschichte; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; Patientinnen mit hohem medizinischem Risiko aufgrund einer schweren, unkontrollierten medizinischen Erkrankung, nicht-maligner systemischen Erkrankung oder einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie benötigt; oder Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, während der Studienbehandlung und bis zu 180 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.

Nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos können diese Patientinnen mit Dostarlimab unter angemessener medizinischer Betreuung behandelt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 500-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

**Inkompatibilitäten (gemäß Abschnitt 6.2 der Fachinformation)**

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

**Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)**Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Verdünnung

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

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

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

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

Für die 500-mg-Dosis 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Das Gesamtvolumen der Infusionslösung darf 250 ml nicht überschreiten. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

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

Anschließend werden 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben.

Für die 1.000-mg-Dosis je 10 ml JEMPERLI aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 4 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Das Gesamtvolumen der Infusionslösung darf 250 ml nicht überschreiten. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 1.000 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer 4 mg/ml-Konzentration 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden aus jeder der zwei Durchstechflaschen je 10 ml JEMPERLI entnommen, insgesamt 20 ml, und in den Infusionsbeutel gegeben.

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

#### Aufbewahrung

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

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

#### Verabreichung

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

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

Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

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

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

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

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

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

Die folgenden Informationen wurden aus Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Jemperli entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2025).

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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

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

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

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

Die folgenden Informationen wurden aus Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Jemperli entnommen (<sup>1</sup>EMA, 2025).

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Das Schulungsprogramm soll das Bewusstsein der Patientinnen für die Anzeichen und Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Dostarlimab-Behandlung erhöhen.

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

- Patientenkarte.

Die **Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben sind in der tabellarischen Zusammenfassung der „Risk Minimisation Measures“ in Part V des EU-Risk-Management-Plans beschrieben (<sup>3</sup>GSK, 2024).

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
	Die Therapie wird von Fachärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht.	
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Quelle: ( <sup>3</sup> GSK, 2024)		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA, European Medicines Agency. European public assessment report JEMPERLI 2025.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/jemperli/FI\\_Jemperli.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf).
3. GSK, GlaxoSmithKline. JEMPERLI Risk Management Plan (Version: 4.1), Stand: 25.09.2024. 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung des dMMR/MSI-H Status	„Der dMMR-/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays). *IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion ( <i>polymerase chain reaction</i> ); NGS = <i>next-generation sequencing</i> .“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 2, Abschnitt 4.2	ja
2	Infusion, Dauer mind. 30 Minuten	„JEMPERLI sollte als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 7, Abschnitt 4.2	
3	Untersuchung auf immunvermittelte Nebenwirkungen	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Hämatologische und klinische Chemie, einschließlich Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 7, Abschnitt 4.4	ja
4	Röntgenverfahren bei Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwacht werden. Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 8, Abschnitt 4.4	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Abklärung einer immunvermittelten Kolitis	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Antidiarrhoika und Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 8, Abschnitt 4.4	ja
6	Leberfunktionstest zur Abklärung einer immunvermittelten Hepatitis	„Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 8, Abschnitt 4.4	ja
7	Schilddrüsenfunktionstests zur Abklärung einer Hypothyreose oder Hyperthyreose	„Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden. Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 8, Abschnitt 4.4	ja
8	Untersuchung auf Nebenniereninsuffizienz	„Die Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Im Falle symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patientinnen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 8, Abschnitt 4.4	
9	Nierenfunktionstest zur Abklärung einer immunvermittelten Nephritis	„Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 9, Abschnitt 4.4	ja
10	Abklärung eines immunvermittelten Hautausschlags	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlägen überwacht werden. Exfoliative dermatologische Erkrankungen sollten, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 9, Abschnitt 4.4	ja
11	Abklärung einer immunvermittelten Arthralgie	„Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Arthralgie überwacht werden. Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 9, Abschnitt 4.4	
12	Abklärung von Komplikationen im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)	„Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 9, Abschnitt 4.4	ja
13	Schwangerschaftsnachweise	„Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.“ ( <sup>1</sup> GSK, 2025), Seite 11, Abschnitt 4.6	ja

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

Die Angaben in Tabelle 3-21 basieren auf den Angaben der Fachinformation von Jemperli von Januar 2025 (<sup>1</sup>GSK, 2025).

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

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-21 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 1. Quartal 2025 geprüft (<sup>2</sup>KBV, 2025)

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de\\_DE/produktinformationen/jemperli/FI\\_Jemperli.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf).

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025. 2025 [03.02.2025]. Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend.

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.