

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	28
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	54
4.2.3 Informationsbeschaffung	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	63
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	63
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	64
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	92
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	111
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	115
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	123

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	305
4.3.1.3.1.4	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	384
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	448
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für a priori geplante Subgruppenanalysen.....	454
4.3.1.3.2.2	Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen	457
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse für posthoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest	464
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	489
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	492
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	492
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	492
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	492
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	493
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	493
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	496
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	496
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	496
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	496
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	496
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	497
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	498
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	499
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	499
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	499
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	499
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	500
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	500
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	500
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	501
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	501
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	502
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	502
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	503
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	523
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	523
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	523
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	524
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	524
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	524

4.6 Referenzliste.....	525
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	532
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	537
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	540
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	543
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	572
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	590

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	33
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-3: Einteilung der Patientinnen bezüglich ihres MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach Source Data Verification.....	76
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (Gesamt-ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-12: Charakterisierung der dargestellten Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“.....	115
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Kaplan-Meier-Rate für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population (Gesamtpopulation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Kaplan-Meier-Rate für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“	122
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“.....	123
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“.....	127
Tabelle 4-26: Gepaarte Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“	128
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 2“	129
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“	133
Tabelle 4-31: Operationalisierung der Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“	134
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)	162
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269

Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	305
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)	320
Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364
Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370
Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-70: Operationalisierung der Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen.....	384
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	389
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	413
Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	419
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	421
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426
Tabelle 4-78: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	430
Tabelle 4-79: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	439
Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-83 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	451
Tabelle 4-84: Übersicht über die p-Werte der posthoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 213361 (RUBY).....	457

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	464
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	467
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	469
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	471
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	473
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	475
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	477
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	480
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	482
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	485
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	487
Tabelle 4-96: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	489
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	493
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	493
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	494
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	494
Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	495

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	497
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	497
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	498
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	498
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	500
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	501
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	504
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	523
Tabelle 4-110: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT.....	533
Tabelle 4-111: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	534
Tabelle 4-112: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	535
Tabelle 4-113: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT	537
Tabelle 4-114: Suchstrategie in ClinicalTrials.gov nach RCT	538
Tabelle 4-115: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT	538
Tabelle 4-116: Suchstrategie in CTIS nach RCT	538
Tabelle 4-117: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	540
Tabelle 4-118: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien.....	543
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 213361 (RUBY)	573
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 213361 (RUBY)	591

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 4-47: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Abbildung 4-48: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Erschöpfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-49: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Abbildung 4-50: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 4-51: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Dyspnoe“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 4-52: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Abbildung 4-53: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Appetitverlust“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Abbildung 4-54: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Verstopfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Abbildung 4-55: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Diarrhö“ zu den	

verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Abbildung 4-56: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Abbildung 4-57: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Lymphödem“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Abbildung 4-58: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Abbildung 4-59: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Abbildung 4-60: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Abbildung 4-61: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Sexuelle/vaginale Probleme“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	269
Abbildung 4-62: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Abbildung 4-63: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Abbildung 4-64: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst-Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Abbildung 4-65: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Haarausfall“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297

Abbildung 4-66: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	304
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	310
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	318
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	318
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Abbildung 4-85: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Abbildung 4-86: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335
Abbildung 4-87: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Abbildung 4-88: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Abbildung 4-89: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Abbildung 4-90: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363
Abbildung 4-91: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370

Abbildung 4-92: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Abbildung 4-93: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	391
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten schweren Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	392
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	392
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Parästhesie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	406
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	406
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Makulo-papulöser Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	407
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Trockene Haut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Kreatinin im Blut erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	409
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Hypokalzämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Pneumonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Depression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Pollakisurie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	412
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Hypothyreose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	412
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	413
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT „Amylase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	417
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	418
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	418
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	421
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	428
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	428
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	432

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Endokrinopathien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Lungenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	436
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	437
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Endokrinopathien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Lungenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	441
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	441
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden infusionsbedingten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447

Abbildung 4-138: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: Gesamt-ITT-Population), Datenschnitt vom 22.09.2023	454
Abbildung 4-139: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)), Datenschnitt vom 22.09.2023	455
Abbildung 4-140: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori definierten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ (Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)), Datenschnitt vom 28.09.2022	456
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	466
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	466
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	468
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	468
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	470
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	474
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	474
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	476

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	476
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	477
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	479
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	479
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	482
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen“ nach dem Alter „< 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	484
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen“ nach dem Alter „ ≥ 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	484
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ nach dem Alter „< 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	486
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ nach dem Alter „ ≥ 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	486
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	488

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	488
Abbildung 4-165: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie RUBY Teil1	589

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP	Carboplatin-Paclitaxel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Registry
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC	Endometriumkarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)

HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IHCTT	ImmunhistochemieIntention to treat
IQWiG	Instituts für Gesundheit und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	Immunvermittelte UE
IRR	Infusionsbedingtes UE
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IWRS	Iinteraktives Webdialogsystem
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur der DNA
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
NBB	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NGS	Next-Generation Sequencing
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARPi	Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor
PCR	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PD	Programmed Cell Death Protein
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand

PFS	Progressionsfreies Überleben
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
p. o.	Peroral
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WPB	Worst Post-Baseline
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Mit der Genehmigung einer Typ II-Variation am 07.12.2023 wurde Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der primären Therapiesituation zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (¹GSK, 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 Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt (¹GSK, 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-Profilizienz der DNA/Mikrosatellitenstabilität)-Endometriumkarzinom. Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der noch nicht bewerteten Teilpopulation der Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom. Dies erfolgt im Kontext der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als primärer Endpunkt der Studie für die gesamte Population im AWG.

Datenquellen

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Part 1 relevant, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von einer

Erhaltungstherapie mit Dostarlimab gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo untersucht.

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

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

In die Studie 213361 (RUBY) wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom eingeschlossen. Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Durch die Kommissionsentscheidung vom 15.01.2025 ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel nun zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen. Daher werden im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch nicht bewerteten Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR/MSS-Status für sämtliche patientenrelevante Endpunkte sowie der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben dargestellt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf der zweiten a priori geplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 22.09.2023. Lediglich die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) basieren auf der ersten a priori geplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 28.09.2022, da der signifikante Behandlungsunterschied für PFS bereits bei der Auswertung dieses ersten Datenschnitts die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt hat.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

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

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

Aufgrund von unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen stellten in allen Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) Ereigniszeitanalysen die geeigneten Hauptanalysen dar, die für die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden. Für die Ereigniszeitanalysen wurden das Hazard Ratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie p-Wert angegeben und eine Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Für jeden Studienarm wurde zudem dargestellt, wie viele Patientinnen in die Analyse eingegangen sind, und welcher Anteil ein entsprechendes Ereignis hatte. Zusätzlich wurde auch die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses mit dazugehörigem 95 %-KI angegeben.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte, die mittels der validierten Fragebögen European Quality of Life Five Dimensions 5 Levels (EQ 5D-5L) – Visuelle Analogskala (VAS), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24) erhoben wurden, wurden als Hauptanalysen die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung gezeigt. Zusätzlich wurden ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf durchgeführt (Analysen mittels Mixed-Model-For-Repeated-Measurements (MMRM); deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf).

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

In die Studie 213361 (RUBY) wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit sowohl dMMR/MSI-H- als auch pMMR/MSS-Status eingeschlossen und bilden in ihrer Gesamtheit die Gesamtpopulation ab. Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren auf der pMMR/MSS-Population (pMMR-ITT-Population) der Zulassungsstudie 213361 (RUBY). Zusätzlich werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Gesamt-ITT-Population) dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen mit pMMR/MSS erfolgte basierend auf den Analysen der patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Für den Gesamtkontext wird der Endpunkt Mortalität für die Gesamt-ITT-Population dargestellt (

Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Gesamt-ITT-Population						
Mortalität ^a						
Gesamtüberleben	109/245 (44,5)	44,6 [32,6; NBB]	144/249 (57,8)	28,2 [22,1; 35,6]	0,69 [0,539; 0,890]; 0,0039	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
pMMR-ITT-Population						
Mortalität ^a						
Gesamtüberleben	97/192 (50,5)	34,0 [28,6; NBB]	109/184 (59,2)	27,0 [21,5; 35,6]	0,79 [0,602; 1,044]; 0,0986	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Morbidität						
PFS (Prüfarzt) ^b	116/192 (60,4)	9,9 [9,0; 13,3]	130/184 (70,7)	7,9 [7,6; 9,8]	0,76 [0,592; 0,981]; 0,0177	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS (BICR) ^b	98/192 (51,0)	9,9 [9,5; 14,7]	107/184 (58,2)	8,8 [7,7; 9,7]	0,79 [0,597; 1,038]; 0,0450	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt) ^a	103/192 (53,6)	24,6 [20,1; 32,6]	121/184 (65,8)	15,9 [13,6; 22,0]	0,74 [0,571; 0,970]; 0,0287	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ^a						
EQ-5D-5L VAS	99/192 (51,6)	12,9 [7,0; 21,4]	89/184 (48,4)	19,4 [9,6; 31,3]	1,15 [0,862; 1,535]; 0,3382	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ^a						
Erschöpfung	159/192 (82,8)	1,5 [1,4; 2,1]	147/184 (79,9)	1,4 [1,4; 2,1]	1,10 [0,876; 1,380]; 0,4009	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	128/192 (66,7)	3,4 [2,6; 4,4]	112/184 (60,9)	5,9 [3,5; 11,6]	1,13 [0,870; 1,455]; 0,3670	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Schmerzen	135/192 (70,3)	3,7 [2,8; 5,8]	127/184 (69,0)	4,2 [3,3; 6,5]	0,96 [0,754; 1,231]; 0,7741	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	120/192 (62,5)	3,9 [2,9; 8,9]	121/184 (65,8)	4,0 [3,0; 6,9]	0,93 [0,721; 1,200]; 0,5331	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	100/192 (52,1)	10,1 [5,3; 24,2]	96/184 (52,2)	6,8 [3,8; 19,9]	0,93 [0,700; 1,230]; 0,6210	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	114/192 (59,4)	7,1 [4,2; 12,5]	115/184 (62,5)	8,3 [3,9; 11,6]	0,95 [0,735; 1,237]; 0,7158	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	131/192 (68,2)	2,7 [1,6; 4,0]	111/184 (60,3)	4,3 [2,3; 10,0]	1,19 [0,922; 1,540]; 0,1774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	114/192 (59,4)	6,1 [3,7; 10,5]	100/184 (54,3)	10,3 [7,6; 21,1]	1,27 [0,967; 1,663]; 0,0886	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	80/192 (41,7)	33,4 [18,9; NBB]	70/184 (38,0)	29,4 [19,5; NBB]	1,11 [0,801; 1,528]; 0,5438	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ^a						
Lymphödem	135/192 (70,3)	2,9 [2,3; 3,6]	130/184 (70,7)	3,7 [2,8; 5,6]	1,12 [0,874; 1,428]; 0,3726	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	100/192 (52,1)	9,7 [4,1; 28,5]	95/184 (51,6)	12,8 [4,9; 27,2]	1,03 [0,774; 1,361]; 0,8634	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	99/192 (51,6)	12,1 [7,3; 25,3]	91/184 (49,5)	15,3 [7,4; 33,7]	1,06 [0,794; 1,411]; 0,6926	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	142/192 (74,0)	1,4 [0,9; 1,6]	119/184 (64,7)	1,5 [1,4; 2,3]	1,25 [0,973; 1,593]; 0,0786	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	17/192 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	13/184 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,538; 2,342]; 0,7576	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Rücken- und Beckenschmerzen	99/192 (51,6)	12,8 [6,9; 22,5]	102/184 (55,4)	14,1 [8,5; 20,8]	0,96 [0,726; 1,271]; 0,7733	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	151/192 (78,6)	1,6 [1,4; 2,1]	145/184 (78,8)	1,4 [1,4; 1,8]	0,97 [0,772; 1,230]; 0,8456	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	146/192 (76,0)	2,2 [1,6; 2,8]	137/184 (74,5)	2,1 [1,6; 2,8]	0,99 [0,782; 1,259]; 0,9774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	177/192 (92,2)	0,8 [0,8; 0,8]	170/184 (92,4)	0,8 [0,7; 0,8]	0,96 [0,777; 1,198]; 0,8194	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	138/192 (71,9)	1,4 [1,0; 1,6]	129/184 (70,1)	1,5 [1,4; 2,1]	1,12 [0,875; 1,422]; 0,3638	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 15 Punkte ^a						
EQ-5D-5L VAS	65/192 (33,9)	NBB [NBB; NBB]	58/184 (31,5)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,659; 1,343]; 0,7296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ^a						
Erschöpfung	118/192 (61,5)	5,5 [2,9; 8,3]	117/184 (63,6)	5,6 [2,8; 8,3]	0,99 [0,765; 1,282]; 0,9412	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	47/192 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	43/184 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,637; 1,463]; 0,8578	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	122/192 (63,5)	2,1 [1,4; 3,4]	94/184 (51,1)	5,2 [1,7; NBB]	0,71 [0,539; 0,929]; 0,0118	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dyspnoe	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	38/184 (20,7)	NBB [NBB; NBB]	0,67 [0,441; 1,021]; 0,0608	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	104/192 (54,2)	4,2 [2,7; 11,6]	99/184 (53,8)	6,0 [4,2; 11,3]	1,00 [0,755; 1,317]; 0,9626	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	70/192 (36,5)	NBB [NBB; NBB]	61/184 (33,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,625; 1,249]; 0,4731	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Verstopfung	49/192 (25,5)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,690; 1,541]; 0,8899	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	34/192 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	30/184 (16,3)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,562; 1,504]; 0,7252	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	48/192 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	41/184 (22,3)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,594; 1,370]; 0,6050	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ^a						
Lymphödem	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,75 [0,500; 1,135]; 0,1765	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [11,4; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,643; 1,255]; 0,5183	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [16,1; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,610; 1,193]; 0,3508	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	45/192 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	46/184 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	1,11 [0,734; 1,675]; 0,6262	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	11/192 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	7/184 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,329; 2,229]; 0,7482	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	94/192 (49,0)	12,5 [2,8; NBB]	75/184 (40,8)	NBB [5,6; NBB]	0,82 [0,608; 1,119]; 0,1992	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	33/192 (17,2)	NBB [NBB; NBB]	26/184 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	0,84 [0,499; 1,399]; 0,4948	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	57/192 (29,7)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,460; 1,033]; 0,0705	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	15/192 (7,8)	NBB [NBB; NBB]	9/184 (4,9)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,246; 1,294]; 0,1707	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Geschmacks- veränderung	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	20/184 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,528; 1,755]; 0,8986	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
Globaler Gesundheitsstatus	137/192 (71,4)	3,4 [2,8; 4,1]	129/184 (70,1)	3,8 [2,3; 6,1]	0,97 [0,762; 1,238]; 0,8325	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	133/192 (69,3)	2,8 [2,2; 3,5]	123/184 (66,8)	4,2 [2,8; 7,1]	1,20 [0,933; 1,532]; 0,1559	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	145/192 (75,5)	2,4 [2,1; 3,0]	132/184 (71,7)	3,1 [2,1; 4,2]	1,13 [0,893; 1,440]; 0,2976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	13,9 [7,7; 25,3]	100/184 (54,3)	9,3 [6,1; 17,8]	0,88 [0,664; 1,164]; 0,3754	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	140/192 (72,9)	3,5 [2,3; 4,2]	142/184 (77,2)	2,5 [2,1; 3,5]	0,88 [0,692; 1,114]; 0,2911	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	139/192 (72,4)	2,8 [2,1; 3,5]	125/184 (67,9)	3,3 [2,2; 5,5]	1,14 [0,890; 1,451]; 0,3068	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	39/192 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	27/184 (14,7)	NBB [NBB; NBB]	1,43 [0,878; 2,346]; 0,1503	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	18/184 (9,8)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,668; 2,299]; 0,4894	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	13/192 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	10/184 (5,4)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,470; 2,504]; 0,8480	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Globaler Gesundheitsstatus	89/192 (46,4)	12,6 [6,3; NBB]	91/184 (49,5)	14,3 [2,8; NBB]	1,07 [0,799; 1,437]; 0,6360	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	70/192 (36,5)	NBB [26,9; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,611; 1,217]; 0,4047	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	79/192 (41,1)	NBB [10,8; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [16,4; NBB]	0,87 [0,633; 1,209]; 0,4073	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	8,7 [4,6; 23,1]	82/184 (44,6)	32,2 [4,4; NBB]	0,89 [0,666; 1,201]; 0,4373	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	67/192 (34,9)	NBB [NBB; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,681; 1,368]; 0,8417	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	77/192 (40,1)	NBB [11,0; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [29,2; NBB]	0,95 [0,689; 1,319]; 0,7558	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	60/184 (32,6)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,848; 1,786]; 0,2743	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	0,91 [0,613; 1,344]; 0,6205	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	8/192 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	8/184 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,485; 3,583]; 0,5866	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
pMMR-SAS-Population						
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten^a						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (ergänzend dargestellt)	189/189 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	181/181 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	1,27 [1,026; 1,577]; 0,0222	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere unerwünschte	135/189 (71,4)	3,5 [2,6; 4,1]	105/181 (58,0)	4,2 [3,4; 8,7]	1,36 [1,049; 1,755];	Hinweis auf einen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					0,0194	geringeren Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	79/189 (41,8)	31,8 [12,3; NBB]	48/181 (26,5)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,204; 2,487]; 0,0027	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Tödliche unerwünschte Ereignisse	3/189 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	50/189 (26,5)	NBB [34,7; NBB]	29/181 (16,0)	NBB [37,8; NBB]	1,61 [1,012; 2,567]; 0,0420	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	102/189 (54,0)	9,5 [4,1; 15,7]	65/181 (35,9)	NBB [27,1; NBB]	1,59 [1,157; 2,173]; 0,0036	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	89/189 (47,1)	13,8 [7,4; NBB]	58/181 (32,0)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [1,068; 2,086]; 0,0171	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immun- vermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	30/189 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	15/181 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	2,10 [1,110; 3,956]; 0,0196	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	3,76 [1,060; 13,334]; 0,0277	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	86/189 (45,5)	12,5 [9,5; NBB]	39/181 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,631; 3,518]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	36/189 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	3,64 [1,804; 7,358]; 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Endokrino- pathien ^d	28/189 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,01 [1,749; 9,205]; 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	13/189 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3,17 [1,033; 9,727]; 0,0331	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	74/189 (39,2)	33,6 [12,1; NBB]	34/181 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	2,27 [1,501; 3,426]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	27/189 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,83 [1,664; 8,820]; 0,0007	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie ^d	26/189 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	5,19 [1,987; 13,541]; 0,0002	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	9/189 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	4,39 [0,947; 20,313]; 0,0388	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	25/189 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [1,267; 5,832]; 0,0075	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	3,88 [1,092; 13,751]; 0,0238	Hinweis auf einen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
						geringeren Nutzen
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	32/189 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	36/181 (19,9)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,509; 1,320]; 0,4147	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	29/189 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	33/181 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,489; 1,328]; 0,3993	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,245; 3,924]; 0,9784	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: 2. Datenschnitt vom 22.09.2023 b: 1. Datenschnitt vom 28.09.2022 c: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 d: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Mortalität

Gesamtüberleben in der Gesamt-ITT-Population

Das Risiko, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu versterben, war in der Gesamt-ITT-Population im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 31 % mit statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz reduziert (HR [95 %-KI: 0,69 [0,539; 0,890]; p = 0,0039). Zudem lag, mit Ausnahme von Monat 9, zu jedem evaluierten Zeitpunkt nach Randomisierung die Überlebensrate im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm. So konnte beispielsweise nach 36 Monaten im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 54,9 % beobachtet

werden, während unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zum gleichen Zeitpunkt nur noch 42,9 % der Patientinnen am Leben waren. Die mediane Überlebenszeit lag im Dostarlimab-Arm um 16,4 Monate deutlich über der medianen Überlebenszeit im Kontrollarm (44,6 Monate vs. 28,2 Monate).

Gesamtüberleben in der pMMR-ITT-Population

Das Risiko, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu versterben, war bei Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 21 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,79 [0,602; 1,044]; p = 0,0986). Zu jedem evaluierten Zeitpunkt, mit Ausnahme von Monat 9, lag nach Randomisierung die Überlebensrate im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm. So konnte beispielsweise nach 36 Monaten im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 48,6 % beobachtet werden, wohingegen unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zum gleichen Zeitpunkt nur noch 41,9 % der Patientinnen am Leben waren. Die mediane Überlebenszeit war im Dostarlimab-Arm mit 34,0 Monaten gegenüber der medianen Überlebenszeit von 27,0 Monaten im Kontrollarm verlängert. Diese Verlängerung der Überlebenszeit um 7 Monate ist ein klinisch relevanter Überlebensvorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel (³Ellis, et al., 2014). Für Patientinnen mit einem rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom konnte im Dostarlimab-Arm sogar eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 12 Monate im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden.

Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der VerfO des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt (⁴G-BA, 2025). Verglichen mit Carboplatin-Paclitaxel, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel eine klinisch relevante und zudem beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinom erreicht werden.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 24 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 21 % (Beurteilung durch Blinded Independent Central Review (BICR)) statistisch signifikant reduziert (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]; $p = 0,0177$ bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,79 [0,597; 1,038]; $p = 0,0450$). Für das PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) zeigte sich ein Effekt von klinischer Relevanz. Bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm trat ein Progressionsereignis im Median nach 9,9 Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt und Beurteilung durch BICR) auf. Hingegen konnte ein Progressionsereignis für Patientinnen unter einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Median bereits nach 7,9 Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 8,8 Monaten (Beurteilung durch BICR) beobachtet werden.

Progressionsfreies Überleben 2

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder den Tod (PFS2, Beurteilung durch Prüfarzt) um 26 % reduziert (HR [95 % KI]: 0,74 [0,571; 0,970]; $p = 0,0287$). Bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnte für das Progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) im Median nach 24,6 Monaten ein Progressionsereignis beobachtet werden, unter einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel hingegen bereits nach 15,9 Monaten.

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik

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

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ wurde mittels der Symptomskalen und Einzelsymptome der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptomskala „Schmerzen“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,539; 0,929]; $p = 0,0118$). Während unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Median eine erste klinisch relevante Verbesserung bereits nach 2,1 Monaten auftrat, wurde die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung im Kontrollarm erst nach 5,2 Monaten erreicht.

Neben der Symptomskala „Schmerzen“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Fazit: Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

In den Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ und „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich für die Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ wurden Nachteile zuungunsten des Dostarlimab-Arms für „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,049; 1,755]; $p = 0,0194$), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,204; 2,487]; $p = 0,0027$) sowie „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,012; 2,567]; $p = 0,0420$) festgestellt. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhren im Median nach 3,5 Monaten das erste „Schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und nach 31,8 Monaten ein „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“. Für einen „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ wurde die mediane Ereigniszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht. Im Kontrollarm wurde das erste „Schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)“ nach 4,2 Monaten beobachtet. Für die Gesamtraten „Schwerer unerwünschter Ereignisse“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ waren die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht.

Für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ (HR [95 %-KI]: 1,59 [1,157; 2,173]; $p = 0,0036$), „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ (HR [95 %-KI]: 1,49 [1,068; 2,086]; $p = 0,0171$), „Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,110; 3,956]; $p = 0,0196$) sowie „Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,060; 13,334]; $p = 0,0277$) festgestellt werden. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhren im Median nach 9,5 Monaten das erste „Immunvermittelte unerwünschte Ereignis jeglichen Schweregrads“ und nach 13,8 Monaten ein „Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2)“. Für „Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ wurde die mediane Ereigniszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht. Im Kontrollarm wurden für alle Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht.

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

Häufige unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

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

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten sowohl für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 2,40 [1,631; 3,518]; $p < 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 2,27 [1,501; 3,426]; $p < 0,0001$) sowie für die, ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,64 [1,804; 7,358]; $p = 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 3,83 [1,664; 8,820]; $p = 0,0007$), „Endokrinopathien“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,01 [1,749; 9,205]; $p = 0,0004$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 5,19 [1,987; 13,541]; $p = 0,0002$), „Lebererkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,17 [1,033; 9,727]; $p = 0,0331$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 4,39 [0,947; 20,313]; $p = 0,0388$) und „Lungenerkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

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

Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse sind insbesondere unter dem Aspekt zu beurteilen, dass es sich bei Dostarlimab um einen Immuncheckpoint-Inhibitor (siehe Modul 2) handelt. Die Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors erfolgte im Dostarlimab-Arm zusätzlich zu einer chemotherapeutischen Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zu deren alleiniger Gabe im Kontrollarm. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Gabe von Dostarlimab über einen deutlich längeren Zeitraum erfolgte als die Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel. Dadurch ist eine Erfassung von Nebenwirkungen im Dostarlimab-Arm mit zunehmender Beobachtungszeit wahrscheinlicher als im Kontrollarm. Es sind somit bedingt durch das Studiendesign keine Vorteile bei den unerwünschten Ereignissen für den Dostarlimab-Arm zu erwarten.

Das Sicherheitsprofil von Dostarlimab im vorliegenden AWG zeigt sich als verträglich, handhabbar und konsistent mit bisherigen Erkenntnissen über Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind hauptsächlich immunbedingt. Moderate immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) sind oft mit besseren Ergebnissen verbunden, da sie auf eine Hochregulation des Immunsystems und eine positive Reaktion auf die Therapie hinweisen (⁵Schneider, et al., 2021). Wichtig ist, dass im Vergleich zu anderen etablierten Immuntherapien keine neuen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Dostarlimab festgestellt wurden. Bekannte Nebenwirkungen können gemäß den etablierten Richtlinien behandelt werden (⁵Schneider, et al., 2021). Die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) stellte fest, dass die Toxizität von Dostarlimab in der RUBY-Studie innerhalb des erwarteten und akzeptablen Rahmens lag (⁶Tempfer, et al., 2023). Hervorzuheben ist, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel nicht negativ auf die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgewirkt hat. Insgesamt zeichnet sich die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. In der Gesamtschau ist für diese Endpunktkategorie für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom empfiehlt eine nicht im AWG zugelassene Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel für alle Patientinnen unabhängig vom Biomarker-Status (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Im Zeitalter der Biomarker-getriebenen, zielgerichteten Therapien hat sich die Landschaft jedoch stark verändert. In den vergangenen Monaten wurden ein Anti-PD-1- und ein Anti-PD-L1-Antikörper für dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome sowie zwei Anti-PD-1-Antikörper und eine Anti-PD-L1-PARPi-Kombinationstherapie für pMMR/MSS-Endometriumkarzinome zugelassen.

Mit der Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wurde diese Kombination für diese Patientinnen von den Fachgesellschaften als neuer Therapiestandard benannt (⁸DGHO, 2024). Für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom bestand jedoch nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen nun, unabhängig vom Biomarker-Status, neben anderen neuzugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren, eine weitere wirksame und gut handhabbare Therapie zur Verfügung. Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel führt gegenüber der alleinigen Chemotherapie Carboplatin-Paclitaxel zu einem klinisch relevanten Überlebensvorteil und zögert zusätzlich den Krankheitsprogress bei betroffenen Patientinnen deutlich hinaus.

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

Mit der Studie 213361 (RUBY) liegt eine Studie der Evidenzstufe Ib vor. Aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studiendesigns ist sowohl auf Studienebene sowie auf Ebene aller Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Vergleich zu Carboplatin-Paclitaxel ergeben sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bedeutsame signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei einem erwartbaren und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

- Ein deutlicher und klinisch relevanter Überlebensvorteil von 7 Monaten, bei rezidivierendem Endometriumkarzinom sogar von 12 Monaten, zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom. Dieser Vorteil ist insbesondere im Kontext des signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteils für Patientinnen im Dostarlimab-Arm in der Gesamtpopulation zu sehen, der eine beträchtliche Überlegenheit zum bisherigen Versorgungsstandard darstellt. So war im Dostarlimab-Arm das Risiko zu versterben für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom um 21 %, für Patientinnen in der Gesamtpopulation um 24 %, verringert.
- Zusätzlich war auch ein signifikanter Vorteil bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ zu beobachten. Unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel konnte das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben um 24 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 21 % (PFS (BICR)) und das Risiko einen zweiten Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben um 26 % reduziert werden. Unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel kann somit auch das Fortschreiten der Erkrankung und damit verbundene Folgetherapien maßgeblich verzögert bzw. vermieden werden.
- Insgesamt zeigte die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel das bereits bekannte Sicherheitsprofil der Substanz und der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten war, zeigten sich Effekte zuungunsten von Dostarlimab. Es konnten insbesondere Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen beobachtet werden, die den therapierenden Ärzten gut bekannt und in der Regel gut handhabbar sind. Zugleich zeigte sich dadurch kein

nachteiliger Effekt auf Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen. Die unerwünschten Ereignisse rechtfertigen deshalb keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auf die Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom steht nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom eine weitere neue, innovative und effektive Therapieoption zur Verfügung. In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die noch unbewertete Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Mit der Genehmigung einer Typ II-Variation am 07.12.2023 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel, dadurch bereits in der primären Therapiesituation zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen (¹GSK, 2025).

Am 15.01.2025 wurde die Genehmigung einer weiteren Typ II-Variation, die Biomarker-unabhängige Zulassung in der primären Therapiesituation, erteilt. Damit ist Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt (¹GSK, 2025).

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der noch nicht bewerteten pMMR/MSS-Population (Mismatch-Reparatur-Profizienz der DNA/Mikrosatellitenstabilität). Dies erfolgt im Kontext der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als primärer Endpunkt der Studie für die gesamte Population im Anwendungsgebiet (AWG).

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie 213361 (RUBY) herangezogen, die die relevante Zulassungsstudie darstellt. In die Studie 213361 (RUBY) wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H und mit pMMR/MSS-Status eingeschlossen. Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Durch die Kommissionsentscheidung vom 15.01.2025 kann Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom unabhängig vom Biomarker-Status eingesetzt werden. Daher werden im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch nicht bewerteten Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR/MSS-Status für sämtliche patientenrelevante Endpunkte sowie der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben dargestellt.

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

Patientenpopulation

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

Intervention

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

Vergleichstherapie

Die Übertragung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel (²G-BA, 2024), auf die Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR/MSS-Status muss vor dem Hintergrund neuer Zulassungen im AWG überprüft werden. .

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression (Progression-Free Survival 2, PFS2)
- Gesundheitszustand mittels European Quality of Life Five Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) – Visuelle Analogskala (VAS)
- Krankheitssymptomatik mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen und Einzelsymptome
- Krankheitssymptomatik mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24) – Symptomskalen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Tödliche unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach SOC und PT:
 - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT
- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)
 - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; Auswertung nach Kategorie
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrades
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie
 - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie
 - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
- Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse
 - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)
 - Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

Studientyp

Die Beantwortung der oben genannten Fragestellung erfolgte mittels der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie 213361 (RUBY) (Evidenzstufe Ib).

Die Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom stellt die noch nicht bewertete relevante Teilpopulation dar. Entsprechend des zugelassenen Biomarker-unabhängigen Anwendungsgebietes werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 213361 (RUBY) für den Endpunkt Gesamtüberleben als primären Endpunkt der Studie dargestellt. Ergebnisse der Gesamtpopulation zu weiteren Endpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	E1	Patientenpopulation abweichend zu E1	A1
Intervention	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel; gemäß Fachinformation entspricht die Dosis von	E2	Intervention abweichend zu E2	A2

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
	Dostarlimab 500 mg i. v. in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von einer Monotherapie mit Dostarlimab 1000 mg i. v.			
Vergleichstherapie	Carboplatin-Paclitaxel	E3	Vergleichstherapie abweichend zu E3	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden Ergebnisse berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen werden berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen	E7	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen	A7
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E8	Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A8
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials				

Begründungen für die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation

Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels laut Fachinformation, die für dieses Dossier relevant ist (¹GSK, 2025).

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

Intervention

Die Anwendung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erfolgt gemäß Fachinformation (¹GSK, 2025).

Das empfohlene Dosierungsschema von Dostarlimab lautet:

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

Ab Zyklus 7: Dostarlimab 1000 mg i. v.

Vergleichstherapie

In den aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Endometriumkarzinom wird Carboplatin-Paclitaxel zur Behandlung von fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinomen in der Gesamtpopulation empfohlen (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Der Biomarker-Status spielt hierbei keine Rolle für die Wahl der Chemotherapie. Demnach ist die vom G-BA für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H festgelegte ZVT, bestehend aus Carboplatin-Paclitaxel (⁹G-BA, 2023) auf die im vorliegenden AWG in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 beschriebene Population übertragbar. Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie entspricht somit der vom G-BA festgelegten ZVT. Diese ZVT muss vor dem Hintergrund der neuen Zulassungen im AWG überprüft werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit (⁴G-BA, 2025).

Studientyp

Randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (⁴G-BA, 2025).

Studiendauer

Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.

Studienstatus

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

Publikationstyp

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dostarlimab wurde am 17.12.2024 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE und MEDLINE durchgeführt.

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

Die Suche in jeder Datenbank wurde mittels einer individuell angepassten Suchstrategie unter Verwendung spezifischer Thesauri und Synonyme durchgeführt. Für die Suche in EMBASE und MEDLINE wurde zusätzlich der RCT-Filter nach Wong genutzt (¹⁰Wong, et al., 2006). Weitere Einschränkungen erfolgten nicht. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang 4-A1 dargestellt.

Die zur bibliografischen Literaturrecherche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 abgelegt:

- M4A_COCHRANE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_EMBASE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A_MEDLINE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 in der Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Im Rahmen einer Studienregistersuche wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum bewertenden Wirkstoff gesucht. Die Recherche wurde am 17.12.2024 in den Studienregistern International Clinical Trials Registry der World Health Organization (WHO-ICTRP), ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

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

Die zur Studienregistersuche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 abgelegt:

- M4A_WHO-ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 im Studienregister WHO-ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_ClinicalTrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 im Studienregister ClinicalTrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 im Studienregister EU-CTR identifiziert wurden.)
- M4A_CTIS_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.12.2024 im Studienregister CTIS identifiziert wurden.)

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen

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

bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 17.12.2024 im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche durchgeführt, um zu gewährleisten, dass alle vorliegenden Informationen zu den bereits identifizierten, im AWG relevanten Studien berücksichtigt werden. Sofern verfügbar, wurde die EudraCT-Nummer, EUCT-Nummer, NCT-Nummer sowie die interne Nummer des Prüfplans und weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen als Suchbegriffe verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgte entsprechend der Anforderungen des G-BA und des Instituts für Gesundheit und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Für die Einstufungen der Verzerrungsaspekte wurde die Checkliste in Anhang 4-F genutzt. Die Verzerrungsaspekte wurden dabei endpunktübergreifend (auf Studienebene) und endpunktspezifisch eingeschätzt. Als Bewertungsgrundlage wurden die zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan genutzt.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die im AWG noch nicht bewerteten Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem

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

pMMR/MSS-Endometriumkarzinom basierend auf der Studie 213361 (RUBY) dargestellt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 213361 (RUBY), entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes Biomarker-unabhängig, werden im vorliegenden Dossier für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Ergebnisse der Gesamtpopulation zu weiteren Endpunkten finden sich im Studienbericht.

Für die Wirksamkeitsendpunkte und die patientenberichteten Endpunkte wurde entsprechend die Intention-To-Treat-Population (ITT-Population) der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom herangezogen. Zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Analysis-Set-Population (SAS-Population) der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom genutzt.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) basieren auf den Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 22.09.2023. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts stellen die finale Analyse der Studie 213361 (RUBY) dar, da die gemäß Studienprotokoll geplanten Anforderungen für den Nachweis einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens in der ITT-Population bereits in diesem Datenschnitt erfüllt wurden.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom wurden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppe
- Body-Mass-Index (BMI)
- Region
- Ethnie
- Ethnizität
- Eastern Cooperative Group (ECOG) Performance Score
- Histologie bei Erstdiagnose
- Krankheitsgrad bei Erstdiagnose
- FIGO-Stadium bei Erstdiagnose
- Histologie bei letzter Untersuchung

- Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung
- Krankheitsstatus zur Baseline
- Vorangegangene Strahlentherapie des Beckens

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

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

Patientenrelevante Endpunkte

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Einschätzung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzen von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die relevante Patientengruppe mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom berichtet. Folgende Endpunkte wurden in der pivotalen Studie 213361 (RUBY) erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)
- Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik
 - EQ-5D-5L VAS
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome
 - EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:

- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Tödliche unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:
 - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT
- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)
 - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrades
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie
 - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie
 - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie
- Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse
 - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)

- Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Die Endpunkte zu Mortalität, Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 22.09.2023 im Median 28,6 Monate im Dostarlimab-Arm und 22,8 Monate im Kontrollarm beobachtet.

Alle Sicherheitsendpunkte (erhoben anhand der SAS-Population) wurden 90 ± 7 Tage über die Behandlungsdauer hinaus beobachtet, wobei die mediane Behandlungsdauer im Dostarlimab-Arm 39 Wochen und im Kontrollarm 36 Wochen betrug.

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

Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

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

Validität

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

Patientenrelevanz

Das OS wird entsprechend der VerfO des G-BA als unmittelbar patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des OS einen relevanten therapeutischen Effekt darstellt (⁴G-BA, 2025). Aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunktes, der objektiven Erhebung und guten Messbarkeit sowie seiner Patientenrelevanz stellt das OS meist den wichtigsten Endpunkt in onkologischen Studien dar (¹¹Pazdur, 2008). Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA empfiehlt die Erhebung des OS als primären oder sekundären Endpunkt in onkologischen Studien (¹²EMA, 2019).

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

In der pivotalen Studie 213361 (RUBY) wurde das PFS sowohl durch einen Prüfarzt als auch durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review; BICR) über bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) ermittelt und anhand der standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 bewertet (¹³Eisenhauer, et al., 2009). Das durch den Prüfarzt erhobene PFS stellt ebenfalls einen primären Endpunkt der Studie 213361 (RUBY) dar. Operationalisiert wurde das PFS (Prüfarzt; BICR) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer bildgebend ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat) (¹³Eisenhauer, et al., 2009).

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

Validität

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

Patientenrelevanz

Entsprechend der EMA wird das PFS als klinisch relevanter Endpunkt bewertet, insofern eine ausreichend hohe Verlängerung des PFS erzielt wird und eine Beeinträchtigung anderer relevanter Endpunkte ausgeschlossen werden kann. Sie begründet die Patientenrelevanz damit, dass ein dokumentierter Krankheitsprogress im Allgemeinen mit einer Verschlechterung von Symptomen sowie der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht (¹²EMA, 2019). Eine Verlängerung des PFS ist somit als direkt patientenrelevant einzustufen.

Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stuft das PFS neben dem Gesamtüberleben als klinisch relevanten, umfassenden und integrativen Endpunkt ein, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit umfasst (¹⁴Enzmann, et al., 2013).

Unterstützt wird die Einschätzung der genannten Zulassungsbehörden durch wissenschaftlich-medizinische Erkenntnisse der Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (DGHO). Sie sieht eine wesentliche Bedeutung des PFS für onkologische Patienten und behandelnde Ärzte, da es zur Einschätzung der Wirksamkeit der onkologischen Therapie herangezogen werden kann (¹⁵DGHO, 2013).

Morbidität: Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik / Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verwendung standardisierter Fragebögen zur Erfassung des Gesundheitszustands und der Krankheitssymptomatik ist in klinischen Studien weitgehend etabliert. In der Studie 213361 (RUBY) wurde der Gesundheitszustand der Patientinnen mithilfe der Visuellen Analogskala (VAS) des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol erfasst. Die patientenberichtete Krankheitssymptomatik wurde anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-EN24 gemessen. Beide Fragebögen wurden von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-EN24 erfasst. Dazu wurden die jeweiligen Funktionsskalen sowie der durch den QLQ-C30 erhobene globale Gesundheitsstatus genutzt.

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

Entsprechend des derzeit gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 werden im vorliegenden Dossier für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS Analysen dargestellt, die auf einem minimalen Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (Minimal Clinically Important Difference; MCID) von 15 basieren (¹⁶IQWiG, 2023). Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 ist eine MCID von mindestens 10 Punkten anerkannt und entsprechende Analysen werden dargestellt (¹⁷Osoba, et al., 1997).

Zusätzlich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen der Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Zeitverlauf der einzelnen Symptomskalen, Einzelsymptome und der VAS dargestellt. In diesen Analysen, durchgeführt mit einem Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen (MMRM), und grafischen Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für einen patientenberichteten Endpunkt von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon, bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zum EOT und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Studienvisiten verwendet (¹⁸GSK, 2022).

Die MMRM-Analyse verwendet Analysevisiten und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysevisiten als feste Effekte, Baselinewerte als kontinuierliche Kovariate sowie die Interaktion zwischen Baselinewerten und Analysevisiten als festen Effekt.

EQ-5D-5L VAS

Operationalisierung

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

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

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

Validität

Der EQ-5D-Fragebogen ist eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustandes in onkologischen sowie nicht-onkologischen Indikationen. Als solcher wurde er bereits für die deutsche Bevölkerung validiert (¹⁹Greiner, et al., 2005).

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen mit einer erwiesenen inhaltlichen Validität und psychometrischen Eigenschaften zur Anwendung in klinischen Studien (²⁰Aaronson, et al., 1993). In der Studie 213361 (RUBY) wurde die Version 3.0 verwendet.

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

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

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

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

Validität

Der EORTC QLQ-C30 wird in der Onkologie sehr häufig zur Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Erkrankten verwendet. Entsprechend wurden seine Validität und Reliabilität für diverse onkologische Indikationen nachgewiesen (¹⁷Osoba, et al., 1997;²⁰Aaronson, et al., 1993;²¹Hjermstad, et al., 1995).

EORTC QLQ-EN24

Operationalisierung

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

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

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

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

Validität

Der EORTC QLQ-EN24 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die Validität und Reliabilität wurden in Studien überprüft und bestätigt (²²Greimel, et al., 2011;²³Stukan, et al., 2018).

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

Patientenrelevanz

Ein Ziel onkologischer Therapien ist neben der Senkung der Mortalität und Morbidität der Erhalt, bzw. bestenfalls die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Mithilfe der genannten Fragebögen wird erfasst, wie Patienten den Einfluss ihrer Erkrankung und der dadurch indizierten Therapie auf ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität wahrnehmen. Damit sind die benannten Fragebögen als direkt patientenrelevant zu betrachten. Auch das IQWiG sieht die durch die Fragebögen erhobene Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer onkologischen Erkrankung an (²⁴IQWiG, 2011).

Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

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

Es wurden folgende sicherheitsrelevante Endpunkte dargestellt:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Tödliche unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:
 - Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrades

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

Validität

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

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) wirken sich direkt auf den Gesundheitszustand der Patienten aus, indem sie beispielsweise zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens und der Lebensqualität führen können. Sie sind deshalb zweifelsfrei als patientenrelevant zu bewerten,

was sich u. a. auch in der VerfO des G-BA sowie dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG wiederfindet (⁴G-BA, 2025;¹⁶IQWiG, 2023). Es ist dennoch unerlässlich, die Quantität und Intensität von UEs kritisch in Relation zu dem durch den Wirkstoff erzielbaren klinischen und patientenrelevanten Nutzen zu beurteilen.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten pMMR/MSS-Population der Zulassungsstudie 213361 (RUBY). Für den Endpunkt OS werden zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Source Data Verification

In die Studie 213361 (RUBY) wurden neben Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom eingeschlossen, die nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Um eine korrekte Zuordnung der Patientinnen hinsichtlich ihres MMR/MSI -Status zu gewährleisten, wurde ein Quelldatenabgleich, der bei der Randomisierung als Stratifizierungsmerkmal angegebenen Daten durchgeführt, der als Source Data Verification bezeichnet wird. Die Durchführung einer Source Data Verification stellt im Rahmen der klinischen Prüfung einen internationalen Standard dar und wird entsprechend der Guideline-for-good-clinical-practice-E6(R2) empfohlen (²⁵EMA, 2016). Durch die Source Data Verification wird erreicht, dass fehlerhafte Zuordnungen hinsichtlich des MMR/MSI-Status korrigiert werden und insbesondere keine Verzerrung zugunsten der pMMR/MSS-Population erfolgt.

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

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

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

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

Um die Auswirkungen der teilweise fehlerhaften Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung auf die Studienergebnisse zu bewerten, wurden für den ersten Datenschnitt posthoc gepaarte Sensitivitätsanalysen für alle Analysen der primären Endpunkte PFS und OS, sowie für den sekundären Endpunkt PFS2, basierend auf der gemäß den Angaben bei der Randomisierung klassifizierten pMMR/MSS-Population durchgeführt (siehe 4.3.1.3). Wenn ein Endpunkt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das BICR bewertet wurde, wurde nur die Beurteilung durch den Prüfarzt berücksichtigt. Für den zweiten Datenschnitt wurden diese Sensitivitätsanalysen für die Auswertungen von OS und PFS2 durchgeführt.

pMMR-Intention-To-Treat (pMMR-ITT)

Die pMMR-ITT-Population umfasst alle Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, welche im Rahmen der Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen wurden auch dann entsprechend ihrer zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert, wenn keine Studienbehandlung erfolgte.

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

pMMR-Safety-Analysis-Set (SAS)

Die pMMR-SAS-Population umfasst alle Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

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

Gesamt-ITT-Population

Die Gesamt-ITT-Population entspricht der Gesamtpopulation der Studie 213361 (RUBY). Sie umfasst somit neben den Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom und damit die vollständige Indikation für alle erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Diese Population deckt das gesamte Anwendungsgebiet, für das die EMA-Zulassung durch die Erweiterung am 15.01.2025 erfolgt ist, ab. Für die Gesamt-ITT-Population werden die Ergebnisse für den Endpunkt OS als primären Endpunkt der Studie im vorliegenden Dossier dargestellt.

Datenschnitte

Die vorliegenden Auswertungen der Studie 213361 (RUBY) bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 22.09.2023 ab. Da der signifikante Behandlungsunterschied für das PFS bereits bei der Auswertung des 1. Datenschnitts die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt hat, wurde das PFS für den 2. Datenschnitt nicht mehr ausgewertet. Daher werden im vorliegenden Dossier für den Endpunkt PFS die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 28.09.2022 dargestellt.

Darstellung der Analysen

Die für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modelle und berechneten Effektschätzer werden in der jeweiligen Ergebnistabelle in 4.3.1.3 detailliert beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie 213361 (RUBY) wurden neben Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom auch Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom eingeschlossen, die in einem bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren bewertet wurden. Die vorliegende Nutzenbewertung wird basierend auf den Ergebnissen für die pMMR/MSS-Population entsprechend der Source Data Verification durchgeführt.

Basierend auf dem für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt vom 22.09.2023 wurden für die Endpunkte OS und PFS2, posthoc geplante Sensitivitätsanalysen mit dem zum Zeitpunkt der Randomisierung klassifizierten MMR/MSI-Status unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt. Diese posthoc geplanten Sensitivitätsanalysen wurden bereits basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.09.2022 durchgeführt.

Zusätzlich waren für den 1. Datenschnitt vom 28.09.2022 a priori geplante Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS durchgeführt worden.

Sensitivitätsanalysen: PFS (Prüfarzt)

Für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt) wurden, basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.09.2022, insgesamt vier a priori geplante Sensitivitätsanalysen basierend auf der pMMR/MSS-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification durchgeführt.

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

1. Die *Sensitivitätsanalyse 1* erfolgte unter Verwendung einer alternativen Zensierung für folgende Patientinnen: Bei Patientinnen mit Krankheitsprogression oder Tod wurde das Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat) dokumentiert. Dies geschah unabhängig davon, ob die Krankheitsprogression oder der Tod nach mehr als zwei fehlenden Krankheitsbewertungen dokumentiert wurde.
2. Die *Sensitivitätsanalyse 2* erfolgte analog zur Sensitivitätsanalyse 1. Jedoch wurden Behandlungsabbrüche oder der Beginn einer neuen Antitumorthérapie (je nachdem, was später eintrat) berücksichtigt und als Krankheitsprogression für Patientinnen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod gewertet.
3. Die *Sensitivitätsanalyse 3* erfolgte analog zur primären Auswertung. Jedoch basiert die Auswertung auf der Beurteilung des sekundären Endpunkts PFS (BICR).
4. Die *Sensitivitätsanalyse 4* erfolgte analog zur primären Auswertung. Jedoch wurde die Klassifizierung des MMR/MSI-Status der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Source Data Verification des electronic Case Report Form (eCRF) als Stratifizierungsfaktor im statistischen Modell verwendet.

Um den Einfluss der fehlerhaften Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung auf die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu überprüfen, wurden diese posthoc zusätzlich für die pMMR/MSS-Population basierend auf dem zum Zeitpunkt der Randomisierung klassifizierten MMR/MSI-Status durchgeführt.

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

Diese Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS, basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.09.2022, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden in diesem Dossier nicht dargestellt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind dem Studienbericht zu entnehmen (²⁶GSK, 2023).

Sensitivitätsanalysen (posthoc)

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

- OS
- PFS2

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

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

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

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

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

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

Für die primären Endpunkte OS und PFS (Prüfarzt) waren des Weiteren folgende Subgruppenanalysen a priori geplant:

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

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

Die dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS basieren auf der primären Studiauswertung (1. Datenschnitt 28.09.2022). Die dargestellten Subgruppenanalysen aller weiteren Endpunkte basieren auf dem 2. Datenschnitt vom 22.09.2023, welcher die Datenbasis für die Analysen dieses Dossiers liefert.

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

Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

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

Region (Nordamerika; Europa)

Für die Subgruppenanalyse nach Region wurden die Regionen Nordamerika (USA und Kanada) und Europa (entsprechend alle weiteren Regionen inklusive Israel und der Türkei) unterschieden, um unterschiedliche Lebensumstände und Versorgungssituationen der Patientinnen je nach Region zu berücksichtigen. Die Subgruppe der Patientinnen aus Europa stellt die für die Nutzenbewertung relevante Subgruppe dar.

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

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

Durchführung und Darstellung der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

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

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
213361 (RUBY)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre (voraussichtlich bis 26.11.2026) 1. Datenschnitt Part 1: 28.09.2022 2. Datenschnitt Part 1: 22.09.2023	Part 1 – Studienarm 1 (Dostarlimab-Arm): Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen; Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Part 1 – Studienarm 2 (Kontrollarm): Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen; Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Part 2 – Studienarm 3: Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen; Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre + Niraparib 200 mg oder 300 mg p. o. täglich für bis zu 3 Jahre Part 2 – Studienarm 4: Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen; Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre + Placebo p. o. täglich für bis zu 3 Jahre

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur Part 1 der Studie 213361 (RUBY) relevant.
a: Sponsor der Studie 213361 (RUBY) ist TESARO™ - ein vollständiges Tochterunternehmen von GlaxoSmithKline					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-4 ist der 17.12.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 17.12.2024 in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und MEDLINE durchgeführt. Dabei konnten insgesamt 162 Treffer zum zu bewertenden Arzneimittel Dostarlimab identifiziert werden. Nach Ausschluss von 59 Duplikaten wurden die übrigen 103 Treffer zunächst anhand ihres Titels und, wenn vorhanden, Abstracts anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Hierbei konnten 74 Treffer ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 29 Treffer wurden anschließend einem Volltextscreening unterzogen. 22 Treffer wurden daraufhin ausgeschlossen und sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Tabelle 4-117 aufgeführt. Insgesamt konnten 7 Publikationen, die sich alle auf die pivotale Studie 213361 (RUBY) beziehen, als relevant identifiziert werden.

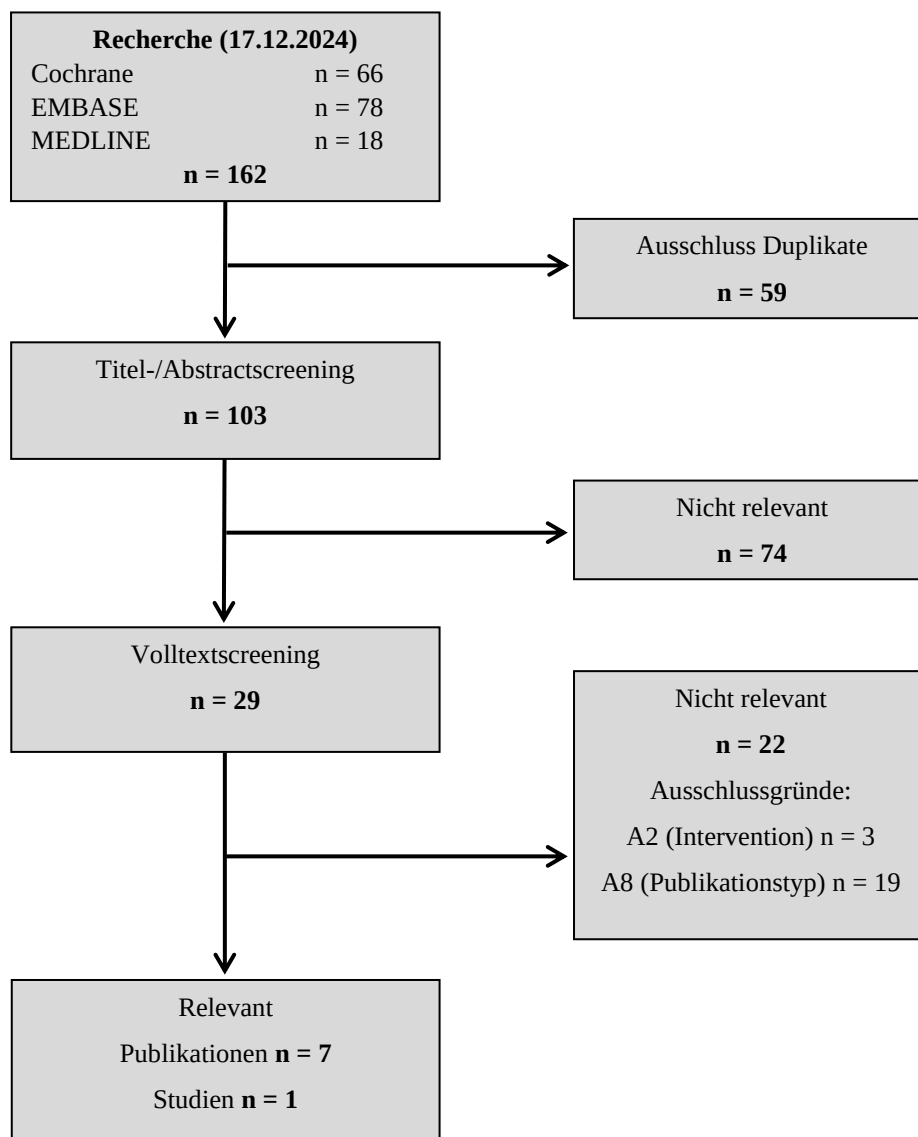


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde zuletzt am 17.12.2024 in den Datenbanken International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der World Health Organization (WHO-ICTRP), ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Insgesamt wurden 259 Treffer gefunden, die anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft wurden. 254 Treffer konnten ausgeschlossen werden. Die ausgeschlossenen Treffer sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. In der Datenbank WHO-ICTRP konnten 2, in den übrigen Studienregistern jeweils 1 Treffer identifiziert werden, die sich auf die pivotale Studie 213361 (RUBY) beziehen.

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
213361 (RUBY)	WHO-ICTRP: CTIS2023-506551-23-00 (²⁷ WHO ICTRP, 2024), EUCTR2019-001576-11-DE (²⁸ WHO ICTRP, 2019) ClinicalTrials.gov: NCT03981796 (²⁹ ClinicalTrials.gov, 2019) EU-CTR: 2019-001576-11 (³⁰ EU-CTR, 2019) CTIS: 2023-506551-23-00 (³¹ CTIS, 2024)	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer, EUCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Tabelle 4-6 bildet den Stand der Studienregistersuche WHO-ICTRP, ClinicalTrials.gov, EU-CTR und CTIS am 17.12.2024 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die pivotale Studie 213361 (RUBY) wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche als für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Daher wurden bei der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 17.12.2024 folgende Suchbegriffe verwendet, um relevante Einträge zur Studie 213361 (RUBY) zu identifizieren:

- RUBY
- NCT03981796 (NCT-Nummer)
- 2019-001576-11 (EudraCT-Nummer)
- 2023-506551-23-00 (EUCT-Nummer)
- 213361 (interne Studienprotokoll-Nummer)

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
213361 (RUBY)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-996): Modul 4A (³²GSK, 2023) Nutzenbewertung und Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (³³IQWiG, 2024;³⁴IQWiG, 2024) Beschlusstext und Tragende Gründe zum Beschluss (²G-BA, 2024;³⁵G-BA, 2024)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Bei Sichtung der Internetseite des G-BA konnte eine relevante Studie identifiziert werden. In den Dokumenten zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab werden die Studie 213361 (RUBY) sowie die dazugehörigen, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung bereits veröffentlichten Publikationen zitiert. Diese wurden in der Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern bereits identifiziert.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 17.12.2024 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
213361 RUBY	Ja	Ja	Nein	Ja (²⁶ GSK, 2023; ³⁶ GSK, 2024)	Ja (²⁷ WHO ICTRP, 2024; ²⁸ WHO ICTRP, 2019; ²⁹ ClinicalTrials.gov, 2019; ³⁰ EU-CTR, 2019; ³¹ CTIS, 2024)	Ja (² G-BA, 2024; ³² GSK, 2023; ³³ IQWiG, 2024; ³⁴ IQWiG, 2024; ³⁵ G-BA, 2024; ³⁷ Auranen, et al., 2024; ³⁸ Mirza, et al., 2023; ³⁹ Powell, et al., 2024; ⁴⁰ Powell, et al., 2024; ⁴¹ Valabrega, et al., 2025)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
213361 (RUBY)	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch Randomisierung 1:1	Erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom - mit einem dMMR/MSI-H-Status - oder - mit einem pMMR/MSS-Status (dargestellte Population)	Part 1 – Gesamt-population (Gesamt-ITT-Population): Studienarm 1 Dostarlimab + CP; Dostarlimab (N = 245) Studienarm 2 Placebo + CP; Placebo (N = 249) Part 1 – dargestellte Population (pMMR-ITT-Population): Studienarm 1 (Dostarlimab-Arm) Dostarlimab + CP; Dostarlimab (N = 192) Studienarm 2 (Kontrollarm) Placebo + CP; Placebo (N = 184)	Part 1 – Studiendauer: <i>Screening:</i> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <i>Behandlung:</i> Fortsetzung bis zu 3 Jahren (nach Absprache zwischen Prüfarzt und Sponsor auch länger möglich) oder bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptable Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Entscheidung des Prüfers oder Tod <i>Nachbeobachtung:</i> Ein <u>Safety Follow-up</u> sollte 90 $\pm$ 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen.	Studienzentren: Nordamerika (USA, Kanada), Europa (Deutschland, Italien, Niederlande, Dänemark, Norwegen, Finnland, Vereinigtes Königreich, Schweden, Ukraine, Belgien, Polen, Ungarn, Tschechien, Belarus, Griechenland), andere (Türkei, Israel) Studienzeitraum: 18.07.2019 bis voraussichtlich 26.11.2026	Primäre Endpunkte: - Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) - Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: - Progressionsfreies Überleben (BICR) - Progressionsfreies Überleben 2 - Tumoransprechen (ORR, DCR, DOR) - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) und Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) - Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Das <u>Survival</u> Follow-up erfolgt hinsichtlich des Überlebens bis zum Studienende. <i>Datenschnitt:</i> 1. Datenschnitt: 28.09.2022 (geplante Interimsanalyse) <u>2. Datenschnitt:</u> 22.09.2023 (geplante Interimsanalyse)		
Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur Part 1 der Studie 213361 (RUBY) relevant, weshalb auf die Darstellung von Part 2 in dieser Tabelle verzichtet wird.						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quellen: (²⁹ ClinicalTrials.gov, 2019; ³⁶ GSK, 2024)						

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

Studie	Dostarlimab + CP	Placebo + CP	Weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
213361 (RUBY)	Zyklus 1–6: Dostarlimab 500 mg i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen Ab Zyklus 7: Dostarlimab 1000 mg i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Unterbrechung der Therapie (bis zu 6 Wochen) erlaubt Dosisreduktion für Carboplatin und Paclitaxel erlaubt	Zyklus 1–6: Placebo i. v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Paclitaxel 175 mg/m² i. v. Q3W für 6 Zyklen Ab Zyklus 7: Placebo i. v. Q6W für bis zu 3 Jahre Unterbrechung der Therapie (bis zu 6 Wochen) erlaubt Dosisreduktion erlaubt	<u>Begleitmedikation:</u> Sämtliche Begleitmedikationen im Studienverlauf inklusive ihrer generischen Namen, Art der Verabreichung, Datum des Einnahmebeginns und -endes, Dosierung, Indikation und Änderung der Dosierung oder des Schemas mussten im eCRF dokumentiert werden <u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen/-therapien:</u> • Andere systemische Antitumorthherapie als im Studienprotokoll angegeben oder biologische Therapie • Immuntherapie (nicht spezifiziert) • Chemotherapie (nicht spezifiziert) • Andere Prüfsubstanzen als Dostarlimab/ Placebo, Carboplatin oder Paclitaxel • Antitumorthherapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie) innerhalb von 21 Tagen vor Tag 1 und während der Studienbehandlung • Chirurgische Eingriffe zur Behandlung der untersuchten Erkrankung (z. B. bei Tumorerkrankungen) • Blutprodukte oder Kolonie-stimulierende Faktoren innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis • Prophylaktische Zytokine im ersten Studienzyklus • Systemische Glukokortikoide ○ Ausnahme: Behandlung von irAEs oder bei medizinischer Notwendigkeit nach Ermessen des Prüfarztes bis maximal 24 Stunden vor der nächsten Studiendosis • Lebend- und bakterielle Impfstoffe
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: (²⁶ GSK, 2023; ³⁶ GSK, 2024; ⁴² GSK, 2022)			

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

Studie	213361 (RUBY)	
Gruppe	Dostarlimab + CP (N = 245)	Placebo + CP (N = 249)
Demografische Charakteristika – Gesamt-ITT-Population		
MMR/MSI-Status^a, n (%)	N = 245	N = 249
dMMR/MSI-H	53 (21,6)	65 (26,1)
pMMR/MSS	192 (78,4)	184 (73,9)
Geschlecht, n (%)	N = 245	N = 249
weiblich	245 (100)	249 (100)
Alter (Jahre)	N = 245	N = 249
Mittelwert (SD)	64,0 (9,20)	63,9 (10,14)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 71,0)	65,0 (59,0; 70,0)
Min; Max	41; 81	28; 85
Altersgruppe, n (%)	N = 245	N = 249
< 65	127 (51,8)	114 (45,8)
≥ 65	118 (48,2)	135 (54,2)
BMI (kg/m²)	N = 240	N = 246
Mittelwert (SD)	31,99 (8,295)	32,99 (8,888)
Median (Q1; Q3)	30,80 (25,55; 37,10)	32,75 (26,10; 38,70)
Min; Max	17,6; 60,6	17,7; 68,0
Region, n (%)	N = 245	N = 249
Europa	74 (30,2)	62 (24,9)
Nordamerika	171 (69,8)	187 (75,1)
Ethnie, n (%)	N = 245	N = 249
Kaukasisch	189 (77,1)	191 (76,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	28 (11,4)	31 (12,4)
Asiatisch	7 (2,9)	8 (3,2)
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,4)	1 (0,4)
Hawaiianer oder Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	0 (0)
Unbekannt	13 (5,3)	8 (3,2)
Nicht berichtet	6 (2,4)	10 (4,0)

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

Studie	213361 (RUBY)	
Gruppe	Dostarlimab + CP (N = 245)	Placebo + CP (N = 249)
Histologie bei letzter Untersuchung, n (%)	N = 245	N = 249
Karzinosarkom	24 (9,8)	22 (8,8)
Klarzelliges Adenokarzinom	8 (3,3)	8 (3,2)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	130 (53,1)	136 (54,6)
Gemischtes Karzinom mit ≥ 10 % Karzinosarkom, klarzelliger oder seröser Histologie	10 (4,1)	10 (4,0)
Muzinöses Adenokarzinom	0	1 (0,4)
Andere	15 (6,1)	22 (8,8)
Seröses Adenokarzinom	55 (22,4)	48 (19,3)
Undifferenziertes Karzinom	3 (1,2)	2 (0,8)
Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung, n (%)	N = 245	N = 249
Grad 1	36 (14,7)	32 (12,9)
Grad 2	43 (17,6)	55 (22,1)
Grad 3	137 (55,9)	124 (49,8)
Nicht verfügbar	0 (0)	2 (0,8)
Nicht bewertbar	29 (11,8)	36 (14,5)
Krankheitsstatus zur Baseline, n (%)	N = 245	N = 249
FIGO-Stadium III	44 (18,0)	47 (18,9)
FIGO-Stadium IV	84 (34,3)	83 (33,3)
Rezidivierend	117 (47,8)	119 (47,8)
Charakterisierung der Vorbehandlung – Gesamt-ITT-Population		
Vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)	N = 245	N = 249
Vorherige Strahlentherapie für das Endometriumkarzinom erhalten	71 (29,0)	69 (27,7)
Externe Beckenbestrahlung	41 (16,7)	45 (18,1)
Interne Beckenbestrahlung	32 (13,1)	31 (12,4)
Andere	22 (9,0)	19 (7,6)
a: nach Source Data Verification		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 1.0101, Tabelle 14.1.1.10, Tabelle 14.1.1.15, Tabelle 14.1.1.17 und Tabelle 14.1.1.22 (²⁶ GSK, 2023; ⁴³ GSK, 2024)		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der dargestellten Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	213361 (RUBY) ^a	
Gruppe	Dostarlimab + CP (N = 192)	Placebo + CP (N = 184)
Demografische Charakteristika – pMMR-ITT-Population		
Geschlecht, n (%)	N = 192	N = 184
weiblich	192 (100)	184 (100)
Alter (Jahre)	N = 192	N = 184
Mittelwert (SD)	64,1 (8,98)	64,2 (10,00)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 71,0)	65,0 (59,0; 71,0)
Min; Max	41; 81	28; 83
Altersgruppe, n (%)	N = 192	N = 184
< 65	97 (50,5)	84 (45,7)
≥ 65	95 (49,5)	100 (54,3)
BMI (kg/m²)	N = 188	N = 181
Mittelwert (SD)	32,19 (8,326)	32,11 (8,732)
Median (Q1; Q3)	30,90 (25,95; 37,70)	31,50 (25,70; 37,60)
Min; Max	17,6; 60,6	17,7; 68,0
Region, n (%)	N = 192	N = 184
Europa	57 (29,7)	47 (25,5)
Nordamerika	135 (70,3)	137 (74,5)
Ethnie, n (%)	N = 192	N = 184
Kaukasisch	145 (75,5)	135 (73,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	24 (12,5)	25 (13,6)
Asiatisch	5 (2,6)	8 (4,3)
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,5)	0 (0)
Hawaiianer oder Pazifik-Insulaner	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	12 (6,3)	7 (3,8)
Nicht berichtet	5 (2,6)	9 (4,9)
Ethnizität, n (%)	N = 192	N = 184
Hispanisch oder Latino	7 (3,6)	9 (4,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	174 (90,6)	164 (89,1)

Studie	213361 (RUBY) ^a	
Gruppe	Dostarlimab + CP (N = 192)	Placebo + CP (N = 184)
Unbekannt	7 (3,6)	6 (3,3)
Nicht berichtet	4 (2,1)	5 (2,7)
Krankheitscharakteristika – ITT-Population		
ECOG Performance Score, n (%)	N = 189	N = 181
0	117 (61,9)	121 (66,9)
1	72 (38,1)	60 (33,1)
Histologie bei Erstdiagnose, n (%)	N = 192	N = 183
Karzinoid	21 (10,9)	18 (9,8)
Klarzelliges Adenokarzinom	8 (4,2)	9 (4,9)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	90 (46,9)	80 (43,5)
Gemischtes Karzinom mit ≥ 10 % Karzinoid, klarzelliger oder seröser Histologie	8 (4,2)	5 (2,7)
Muzinöses Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Andere	15 (7,8)	18 (9,8)
Seröses Adenokarzinom	49 (25,5)	51 (27,7)
Undifferenzierte Karzinome	1 (0,5)	2 (1,1)
Krankheitsgrad bei Erstdiagnose, n (%)	N = 192	N = 184
Grad 1	33 (17,2)	23 (12,5)
Grad 2	31 (16,1)	34 (18,5)
Grad 3	109 (56,8)	102 (55,4)
Nicht bewertbar	19 (9,9)	25 (13,6)
FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)	N = 192	N = 184
I	47 (24,5)	49 (26,6)
II	10 (5,2)	8 (4,3)
III	61 (31,8)	45 (24,5)
IV	58 (30,2)	69 (37,5)
Unbekannt	16 (8,3)	13 (7,1)
Histologie bei letzter Untersuchung, n (%)	N = 192	N = 184
Karzinoid	20 (10,4)	20 (10,9)
Klarzelliges Adenokarzinom	8 (4,2)	8 (4,3)

Studie	213361 (RUBY) ^a	
Gruppe	Dostarlimab + CP (N = 192)	Placebo + CP (N = 184)
Endometrioides Karzinom (Adenokarzinom oder -varianten)	84 (43,8) ^b	82 (44,6)
Gemischtes Karzinom mit ≥ 10 % Karzinosarkom, klarzelliger oder seröser Histologie	9 (4,7)	6 (3,3)
Muzinöses Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,5)
Andere	13 (6,8) ^b	19 (10,3)
Seröses Adenokarzinom	55 (28,6)	47 (25,5)
Undifferenziertes Karzinosarkom	3 (1,6)	1 (0,5)
Krankheitsgrad bei letzter Untersuchung, n (%)	N = 192	N = 184
Grad 1	26 (13,5)	16 (8,7)
Grad 2	28 (14,6)	34 (18,5)
Grad 3	116 (60,4)	104 (56,5)
Nicht verfügbar	0 (0)	1 (0,5)
Nicht bewertbar	22 (11,5)	29 (15,8)
Krankheitsstatus zur Baseline, n (%)	N = 192	N = 184
FIGO-Stadium III	35 (18,2)	33 (17,9)
FIGO Stadium IV	67 (34,9)	64 (34,8)
Rezidivierend	90 (46,9)	87 (47,3)
Charakterisierung der Vorbehandlung – pMMR-ITT-Population		
Vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)	N = 192	N = 184
Vorherige Strahlentherapie für das Endometriumkarzinom erhalten	52 (27,1)	47 (25,5)
Externe Beckenbestrahlung	33 (17,2)	32 (17,4)
Interne Beckenbestrahlung	24 (12,5)	20 (10,9)
Andere	16 (8,3)	11 (6,0)
a: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Umgruppierung einer Patientin von „Endometrioides Karzinom“ in „Andere“		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 14.1.1.10, Tabelle 14.1.1.15, Tabelle 14.1.1.17, Tabelle 14.1.1.22 und Abbildung 15.2.2 (²⁶ GSK, 2023; ³⁶ GSK, 2024)		

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

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

Studiendesign

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

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

Datenschnitte

Die primäre Studiauswertung für die vorliegende Nutzenbewertung fand basierend auf den Daten des zweiten Datenschnitts vom 22.09.2023 statt, der a priori als zweite Interimsanalyse geplant war. Der signifikante Behandlungsunterschied für das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS) hatte bereits bei der Auswertung des a priori als 1. Interimsanalyse geplanten 1. Datenschnitts vom 28.09.2022 die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt und wurde für den 2. Datenschnitt nicht mehr ausgewertet. Daher werden für den Endpunkt PFS die

Ergebnisse des 1. Datenschnitts dargestellt. Die finale Analyse der gesamten Studie (Part 1 und Part 2) wird für den 26.11.2026 erwartet.

Randomisierung und Stratifizierung

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

Die Randomisierung war stratifiziert, wobei folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden:

- MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H; pMMR/MSS)
- Krankheitsstatus (primär FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend)
- Vorherige externe Beckenbestrahlung (ja; nein).

Endpunkte

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

Ausführliche Angaben sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Behandlungsdauer von Intervention und Vergleichstherapie

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

Während der Behandlungsphase wurde die Studienmedikation bestehend aus Dostarlimab 500 mg i. v. oder Placebo i. v., Paclitaxel 175 mg/m² i. v. und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. alle 3 Wochen während der ersten 6 Zyklen verabreicht. Ab Zyklus 7 erfolgte eine

Verabreichung von 1000 mg Dostarlimab i. v. oder Placebo i. v. alle 6 Wochen für maximal 3 Jahre. Eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus war nach einem Gespräch zwischen dem Sponsor und dem Prüfarzt möglich. Eine vorzeitige Beendigung der Therapie erfolgte bei Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, auf Entscheidung des Prüfarztes oder bei Tod.

Die Beurteilung des Tumors durch bildgebende Verfahren erfolgte ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 25 (Zyklus 8) alle 6 Wochen (± 7 Tage), danach alle 9 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 52 und schließlich alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie. Im Falle des Auftretens einer Krankheitsprogression sollte deren Bestehen 4 bis 6 Wochen nach Erkennen der ersten Krankheitsprogression bestätigt werden. Eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach einem anfänglichen Nachweis einer Krankheitsprogression war möglich, insofern die Patientinnen klinisch stabil waren (keine Symptome einer klinisch signifikanten Progression einschließlich Verschlechterung der Laborwerte, keine rasche Progression, keine Verschlechterung des ECOG Performance Score, kein progressiver Tumor an anatomisch kritischen Stellen, der eine dringende medizinische Intervention erfordert).

Nach Abbruch der Studientherapie konnten Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Genaue Angaben zu den verabreichten Folgetherapien werden in den Studienberichten der Interimsanalysen dargestellt (²⁶GSK, 2023;³⁶GSK, 2024).

Studienpopulation

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

In die Studie 213361 (RUBY) wurden Patientinnen mit rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom eingeschlossen. Dies deckt das gesamte Anwendungsgebiet (AWG), für das die EMA-Zulassung durch die Erweiterung am 15.01.2025 erfolgt ist, ab. Die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H in der primären Therapiesituation, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wurde bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse dieser Patientinnen sind somit nicht mehr Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Es werden lediglich die Ergebnisse der Patientinnen des durch die Kommissionsentscheidung vom 15.01.2025 erweiterten AWG dargestellt, die im Nutzenbewertungsverfahren vom 01.01.2024 noch nicht vorgelegt wurden. Diese Teilpopulation entspricht allen in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit einem pMMR/MSS-Status.

Patientencharakteristika der pMMR-ITT-Population

Betrachtet man die Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom nach Source Data Verification, so wurden im Dostarlimab-Arm 192 Patientinnen und im Kontrollarm 184 Patientinnen eingeschlossen.

Die Studie 213361 (RUBY) wurde in 108 Studienzentren in 19 Ländern durchgeführt, von denen sich 8 Zentren in Deutschland befanden. Bezüglich der für die Nutzenbewertung dargestellten Population mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom befanden sich 7 Studienzentren in Deutschland. Im Dostarlimab-Arm wurden 70,3 % der Patientinnen in Nordamerika und 29,7 % der Patientinnen in Europa rekrutiert. Im Kontrollarm wurden 74,5 % der Patientinnen in Nordamerika und 25,5 % in Europa rekrutiert. In beiden Studienarmen war die überwiegende Anzahl an Patientinnen kaukasischer Herkunft (Dostarlimab-Arm: 75,5 % vs. Kontrollarm: 73,4 %).

Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das durchschnittliche Alter der Patientinnen im Dostarlimab-Arm 64,1 Jahre und im Kontrollarm 64,2 Jahre, wobei 49,5 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 54,3 % der Patientinnen im Kontrollarm älter als 65 Jahre waren.

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

Betrachtet man die Charakteristika, die den Krankheitsstatus der Patientinnen beschreiben, kann ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen festgestellt werden. So befanden sich beispielsweise nach Source Data Verification im Dostarlimab-Arm 18,2 % der Patientinnen im FIGO-Stadium III, 34,9 % im FIGO-Stadium IV und 46,9 % der Patientinnen litten an einem rezidivierendem Endometriumkarzinom. Im Kontrollarm wiesen 17,9 % ein FIGO-Stadium III, 34,8 % ein FIGO-Stadium IV und 47,3 % ein rezidivierendes Endometriumkarzinom auf. Auch hinsichtlich des ECOG Performance Score konnten zwischen den Studienarmen keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden. Im Dostarlimab-Arm wurden 61,9 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 0 bewertet und 38,1 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 1. Im Kontrollarm konnten

66,9 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 0 und 33,1 % der Patientinnen mit einem ECOG Performance Score von 1 bewertet werden.

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

Beobachtungsdauer

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts betrug die mediane Behandlungsdauer 39,0 Wochen im Dostarlimab-Arm und 36,0 Wochen im Kontrollarm. Die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.09.2023 im Median 28,6 Monate im Dostarlimab-Arm und 22,8 Monate im Kontrollarm beobachtet. Alle Sicherheitsendpunkte (erhoben anhand der Safety-Population) wurden 90±7 Tage über die Behandlungsdauer hinaus beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation deckt die geplante Zielpopulation ab. Die Auswahlkriterien der Studie stellten sicher, dass bei den Patientinnen ein primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom vorlag und eine systemische Therapie für die Studienpopulation entsprechend der Zulassung geeignet war. Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden erfüllt und waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen (74 %) war kaukasischer Herkunft. Die Rekrutierung fand in Nordamerika (72 %) und Europa (28 %) statt. Dadurch wird insgesamt auch der deutsche Versorgungskontext widerspiegelt.

Die in der Studie verwendete Kombination von Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung des Endometriumkarzinoms bildet den derzeit gültigen Therapiestandard entsprechend der deutschen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom ab (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Auch die europäische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des Endometriumkarzinoms (⁴⁴Concin, et al., 2021). Da die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel keine Zulassung für das vorliegende AWG besitzen, liefern die entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu empfohlenen Dosierungen in dieser Indikation (⁴⁵Hikma Farmacêutica, 2020; ⁴⁶Bendalis, 2023). Für die alleinige adjuvante Chemotherapie soll entsprechend der S3-Leitlinie Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 6 mg/ml/min i. v. und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² i. v. angewendet werden. Entsprechend der europäischen Leitlinie wird eine Carboplatin-Dosierung von AUC 5–6 mg/ml/min i. v. empfohlen (⁴⁴Concin, et al., 2021). Bezüglich der Paclitaxel-Dosierung treffen die nationale sowie die europäische Leitlinie die gleiche Empfehlung von 175 mg/m² (⁴⁴Concin, et al., 2021). In der Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Trastuzumab sowie nach einer vorangegangenen externen Beckenbestrahlung empfiehlt die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom die Verwendung von Carboplatin mit einer AUC 5 mg/ml/min Dosierung (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). In der Studie 213361 (RUBY) wird sowohl in Kombination mit Dostarlimab im Interventionsarm sowie als alleinige Chemotherapie im Kontrollarm Carboplatin mit einer

Dosierung von AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² angewandt. Diese Dosierungen entsprechen den Angaben der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom zum vergleichbaren Therapieschema von Carboplatin plus Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Zusätzlich zeigt die aktuelle, derzeit laufende SMARAGD-Studie zur Evaluierung der Versorgungsrealität in Deutschland, dass 62,5 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 mg/ml/min erhielten, wohingegen lediglich 4,2 % der Patientinnen mit Carboplatin in einer Dosierung von AUC 6 mg/ml/min behandelt wurden (⁴⁷ClinicalTrials.gov, 2024). Die Verwendung von Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² in der Studie 213361 (RUBY) entspricht demnach dem deutschen Versorgungsstandard, dem Behandlungsalltag und der Leitlinie Endometriumkarzinom (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, aktiv-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS im Verhältnis 1:1. Sowohl die Patientinnen als auch die Prüfarzte waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Zusätzlich waren das Studienteam des Sponsors und die

jeweiligen Repräsentanten ebenfalls verblindet. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität Gesamt- überleben	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^b	Sicherheit/ Verträglichkeit ^c
		Progressions- freies Überleben	Krankheits- symptomatik und Gesundheits- zustand ^a		
213361 (RUBY)	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24					
b: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24					
c: Anhand UEs, irAEs und IRRs					
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 22. September 2023 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Im Folgenden werden sowohl die Ergebnisse basierend auf der Population aller Patientinnen (Gesamt-ITT-Population) als auch die Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population) beschrieben. Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

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

„Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population

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

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Gesamt- überleben	245	109 (44,5)	44,6 [32,6; NBB]	249	144 (57,8)	28,2 [22,1; 35,6]	0,69 [0,539; 0,890]	0,0039
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: Gesamt-ITT-Population								
c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0101 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich in der Gesamt-ITT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel. Im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel war das Risiko zu versterben unter Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-

Paclitaxel um 31 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,69 [0,539; 0,890]; $p = 0,0039$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 44,5 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 57,8 % der Patientinnen im Kontrollarm verstorben. Insgesamt führte somit die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu einem Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit lag im Dostarlimab-Arm mit 44,6 Monaten deutlich über der medianen Überlebenszeit von 28,2 Monaten im Kontrollarm.

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

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N ^b	Überlebensrate (%) ^c [95 %-KI]	N ^b	Überlebensrate (%) ^c [95 %-KI]
Überlebensrate nach 6 Monaten	245	93,4 [89,4; 95,9]	249	92,7 [88,7; 95,3]
Überlebensrate nach 9 Monaten	245	87,5 [82,6; 91,1]	249	89,0 [84,4; 92,4]
Überlebensrate nach 12 Monaten	245	83,3 [77,9; 87,4]	249	80,9 [75,4; 85,3]
Überlebensrate nach 18 Monaten	245	77,3 [71,4; 82,1]	249	65,6 [59,3; 71,2]
Überlebensrate nach 24 Monaten	245	70,1 [63,8; 75,5]	249	54,3 [47,8; 60,3]
Überlebensrate nach 30 Monaten	245	60,5 [54,0; 66,5]	249	49,1 [42,6; 55,3]
Überlebensrate nach 36 Monaten	245	54,9 [48,2; 61,2]	249	42,9 [36,3; 49,3]
a: Datenschnitt vom 22.09.2023				
b: Analysepopulation: Gesamt-ITT-Population				
c: Kaplan-Meier-Schätzer für ausgewählte Zeitpunkte				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quellen: Tabelle 2.0101 (⁴⁸ GSK, 2024)				

Der Anteil überlebender Patientinnen lag in der Gesamt-ITT-Population unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bis zum Monat 24 über 70,0 % (Monat 6: 93,4 %; Monat 9: 87,5 %; Monat 12: 83,3 %; Monat 18: 77,3 %; Monat 24: 70,1 %). Für den Monat 36 konnte im Dostarlimab-Arm eine Überlebensrate von 54,9 % beobachtet werden. Im Gegensatz dazu lag bei Patientinnen, die mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, die Überlebensrate lediglich bis zum Monat 12 über

70,0 % (Monat 6: 92,7 %; Monat 9: 89,0 %; Monat 12: 80,9 %). Für Monat 36 wurde eine Überlebensrate von 42,9 % beobachtet.

Der Anteil an Überlebenden war, mit Ausnahme von Monat 9, zu jedem evaluierten Zeitpunkt im Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-18).

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

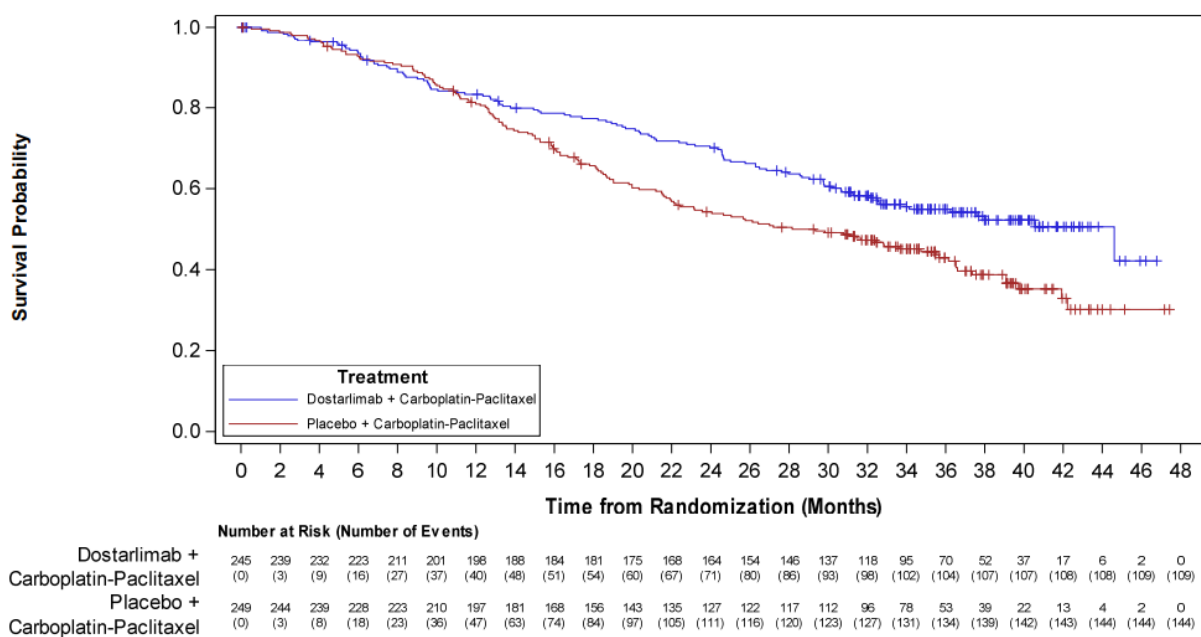


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

„Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population (Gesamtpopulation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Gesamt- überleben	192	97 (50,5)	34,0 [28,6; NBB]	184	109 (59,2)	27,0 [21,5; 35,6]	0,79 [0,602; 1,044]	0,0986
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0102 (⁴⁸ GSK, 2024)								

In der pMMR-ITT-Population zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein numerischer Unterschied zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel, der einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Monate entsprach. Die mediane Überlebenszeit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dostarlimab-Arm 34,0 Monate, im Kontrollarm 27,0 Monate. Im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel war das Risiko zu versterben unter Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 21 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,79 [0,602; 1,044]; p = 0,0986). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 50,5 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 59,2 % der Patientinnen im Kontrollarm verstorben.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Kaplan-Meier-Rate für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N ^b	Überlebensrate (%) ^c [95 %-KI]	N ^b	Überlebensrate (%) ^c [95 %-KI]
Überlebensrate nach 6 Monaten	192	94,1 [89,7; 96,7]	184	93,4 [88,7; 96,2]
Überlebensrate nach 9 Monaten	192	87,1 [81,4; 91,2]	184	90,6 [85,4; 94,1]
Überlebensrate nach 12 Monaten	192	82,3 [76,0; 87,1]	184	81,2 [74,7; 86,2]
Überlebensrate nach 18 Monaten	192	74,7 [67,8; 80,3]	184	65,1 [57,6; 71,5]
Überlebensrate nach 24 Monaten	192	66,5 [59,2; 72,8]	184	53,2 [45,6; 60,2]
Überlebensrate nach 30 Monaten	192	54,4 [46,9; 61,3]	184	47,4 [39,9; 54,5]
Überlebensrate nach 36 Monaten	192	48,6 [41,0; 55,7]	184	41,9 [34,3; 49,4]
a: Datenschnitt vom 22.09.2023				
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)				
c: Kaplan-Meier-Schätzer für ausgewählte Zeitpunkte				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quellen: Tabelle 2.0102 (⁴⁸ GSK, 2024)				

Der Anteil überlebender Patientinnen in der pMMR-ITT-Population war bis zum Monat 12 vergleichbar hoch unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel (Monat 6: 94,1 %; Monat 9: 87,1 %, Monat 12: 82,3 %) und einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel (Monat 6: 93,4 %; Monat 9: 90,6 %, Monat 12: 81,2 %). Ab Monat 18 sanken die Überlebensraten im Kontrollarm stärker als im Dostarlimab-Arm. Für Monat 36 konnte im Dostarlimab-Arm eine Überlebensrate von 48,6 % beobachtet werden. Im Kontrollarm lag die Überlebensrate für Monat 36 bei 41,9 %.

In Abbildung 4-3 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population dargestellt.

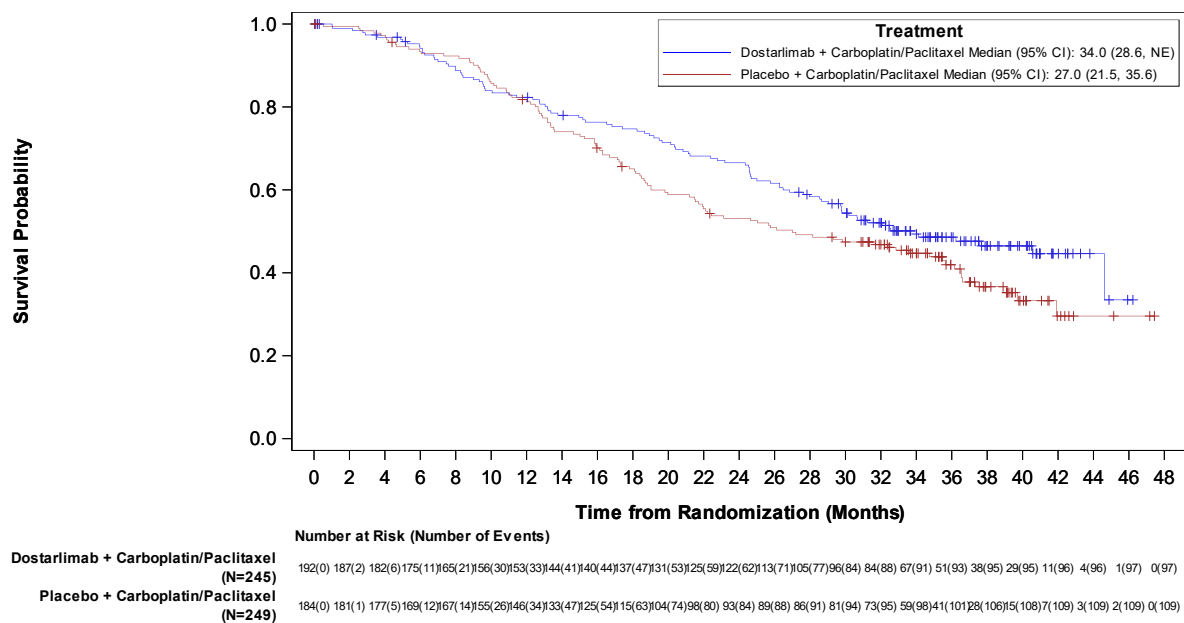


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusätzliche Sensitivitätsanalyse (posthoc)

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde posthoc eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die den Einfluss der Klassifikation des MMR/MSI-Status der Patientinnen nach Source Data Verification auf die ITT-Population überprüfte. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgte aufgrund der Source Data Verification für wenige Patientinnen eine Korrektur des MMR/MSI-Status aufgrund einer fehlerhaften Einstufung zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung im Vergleich zur Analyse der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MSI-Status nach Source Data Verification zeigte hinsichtlich des Endpunktes „Gesamtüberleben“, dass kein relevanter Einfluss durch die Source Data Verification auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ festgestellt werden konnte (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“

Studie: 213361 (RUBY) ^a Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=185 ^b	Placebo + CP N=187 ^b	Dostarlimab + CP N=192 ^b	Placebo + CP N=184 ^b
	HR ^c [95 %-KI]		HR ^c [95 %-KI]	
Gesamtüberleben	0,82 [0,619; 1,079]		0,79 [0,602; 1,044]	
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 2.0102 (⁴⁸ GSK, 2024) und Tabelle 14.2.1.27 (³⁶ GSK, 2024)				

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	Das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS) wurde durch zwei verschiedene Bewertungsverfahren beurteilt: • PFS beurteilt durch einen Prüfarzt • PFS beurteilt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache ohne vorherige Progression, basierend auf dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der Analyse zensiert. Patientinnen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstarben und eine neue Antitumorthérapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der neuen Antitumorthérapie zensiert. Patientinnen, die nach zwei oder mehr verpassten Krankheitsbewertungen eine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den versäumten Bewertungen zensiert. Patientinnen, die keine durchgeführte Baseline-Krankheitsbewertung hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert, außer sie verstarben innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung, dann wurde der Tod als Ereignis mit dem Datum des Todes gewertet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 28. September 2022 verwendet, da dieser 1. Datenschnitt bereits die Kriterien für die finale Analyse des PFS erfüllt und PFS für den 2. Datenschnitt vom 22. September 2023 nicht mehr ausgewertet wurde. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf denjenigen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population). Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
PFS (Prüfarzt)^g	192	116 (60,4)	9,9 [9,0; 13,3]	184	130 (70,7)	7,9 [7,6; 9,8]	0,76 [0,592; 0,981]	0,0177
PFS (BICR)^g	192	98 (51,0)	9,9 [9,5; 14,7]	184	107 (58,2)	8,8 [7,7; 9,7]	0,79 [0,597; 1,038]	0,0450
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit Progression oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat)								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt und ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1-definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 14.2.1.1 und Tabelle 14.2.1.4 (²⁶ GSK, 2023)								

Eine Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel war im Vergleich zur Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]; p = 0,0177; PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,79 [0,597; 1,038]; p = 0,0450]. Beim PFS (BICR) zeigte sich eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert, welche auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen ist (Cox-Regression und Log-Rank-Test). Unter einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel konnte das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben um 24 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 21 % (PFS (BICR)) reduziert werden. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts hatten 60,4 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 51,0 % (PFS (BICR)) der Patientinnen im Dostarlimab-Arm einen Krankheitsprogress oder waren verstorben. Die Ereignisse traten im Median nach 9,9 Monaten (PFS (Prüfarzt)) bzw. 7,9 Monaten (PFS (BICR)) auf. Dagegen hatten 70,7 % (PFS (Prüfarzt)) bzw. 58,2 % (PFS (BICR)) der Patientinnen im Kontrollarm einen Krankheitsprogress oder waren verstorben, wobei die jeweiligen Ereignisse im Median nach 9,9 Monaten (PFS (Prüfarzt)) bzw. 8,8 Monaten (PFS (BICR)) beobachtet werden konnten.

In Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ dargestellt.

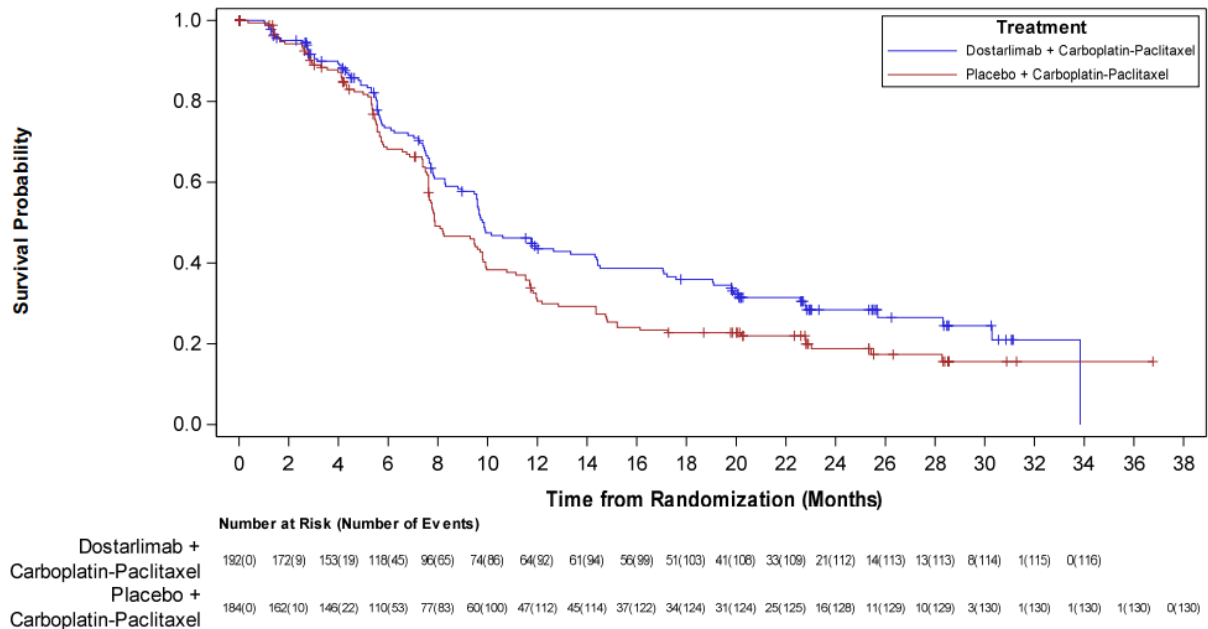


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

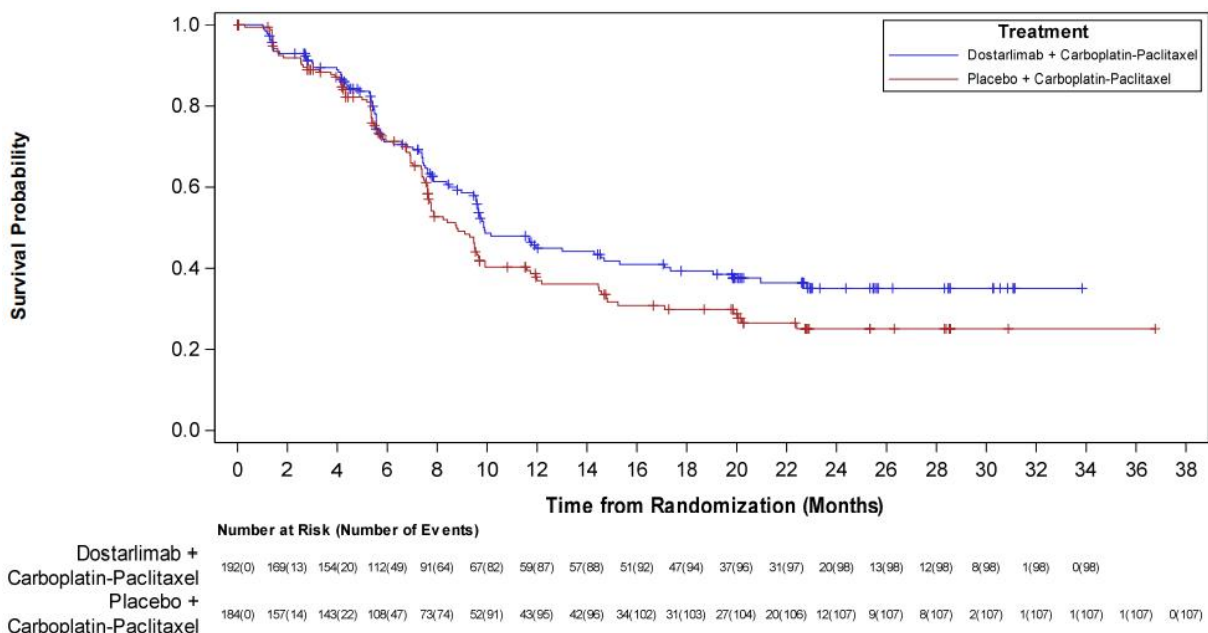


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalysen

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

Diese Sensitivitätsanalysen erfolgten basierend auf der pMMR-ITT-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification. Sie zeigten hinsichtlich des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]), dass kein relevanter Einfluss durch die untersuchten Faktoren (Zensierungsregeln, Beurteilung des Endpunkts durch ein BICR, Verwendung der Stratifizierungsfaktoren basierend auf der Source Data Verification) festgestellt werden konnte.

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“

Studie: 213361 (RUBY) ^a Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalysen pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=192 ^b	Placebo + CP N=184 ^b
	HR ^c [95 %-KI]	
PFS ^d Primäre Analyse	0,76 [0,592; 0,981]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 1	0,77 [0,602; 0,991]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 2	0,94 [0,755; 1,177]	
PFS ^e Sensitivitätsanalyse 3	0,79 [0,597; 1,038]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 4	0,76 [0,588; 0,976]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022		
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus		
d: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression		
e: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: Tabelle 14.2.1.1, Tabelle 14.2.1.2, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.4 und Tabelle 14.2.1.5 (²⁶ GSK, 2023)		

Zusätzliche gepaarte Sensitivitätsanalysen (posthoc)

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

Die Sensitivitätsanalysen wurden dabei basierend auf der pMMR-ITT-Population zum Zeitpunkt der Randomisierung durchgeführt und den Ergebnissen für die pMMR-ITT-Population zum Zeitpunkt der Source Data Verification gegenübergestellt.

Die gepaarten Sensitivitätsanalysen zeigten hinsichtlich des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]) und den dazugehörigen Sensitivitätsanalysen 1–4, dass durch die fehlerhafte Klassifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse festgestellt werden konnte.

Tabelle 4-26: Gepaarte Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“

Studie: 213361 (RUBY) ^a Gepaarte Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=185 ^b	Placebo + CP N=187 ^b	Dostarlimab + CP N=192 ^b	Placebo + CP N=184 ^b
	HR ^c [95 %-KI]		HR ^c [95 %-KI]	
PFS ^d Primäre Analyse	0,78 [0,602; 1,002]		0,76 [0,592; 0,981]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 1	0,79 [0,613; 1,012]		0,77 [0,602; 0,991]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 2	0,95 [0,763; 1,193]		0,94 [0,755; 1,177]	
PFS ^e Sensitivitätsanalyse 3	0,79 [0,597; 1,041]		0,79 [0,597; 1,038]	
PFS ^d Sensitivitätsanalyse 4	0,77 [0,598; 0,996]		0,76 [0,588; 0,976]	
a: Datenschnitt vom 28.09.2022				
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)				
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus				
d: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression				
e: Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein BICR anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 14.2.1.1, Tabelle 14.2.1.2, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.4, Tabelle 14.2.1.5, Tabelle 14.2.1.20, Tabelle 14.2.1.21, Tabelle 14.2.1.22, Tabelle 14.2.1.23 und Tabelle 14.2.1.24 (²⁶ GSK, 2023)				

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 2“

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	Das „Progressionsfreie Überleben 2“ (PFS2) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Feststellung einer Krankheitsprogression nach der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Es wurde durch einen Prüfarzt beurteilt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 22. September 2023 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf denjenigen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population). Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafische Darstellung und die Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
PFS2 (Prüfarzt)^g	192	103 (53,6)	24,6 [20,1; 32,6]	184	121 (65,8)	15,9 [13,6; 22,0]	0,74 [0,571; 0,970]	0,0287
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit Progression nach der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat) d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus. g: Die Beurteilung des PFS2 erfolgte durch einen Prüfarzt anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression.								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0602 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel war im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des „Progressionsfreien Überlebens 2“ verbunden (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,571; 0,970]; p = 0,0287). Damit war das Risiko für Patientinnen, einen zweiten Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben, im Dostarlimab-Arm um 26 % geringer als im Kontrollarm. 53,6 % der Patientinnen hatten unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel ein Ereignis. Unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel konnte bei 65,8 % der Patientinnen ein Ereignis beobachtet werden.

In Abbildung 4-6 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ dargestellt.

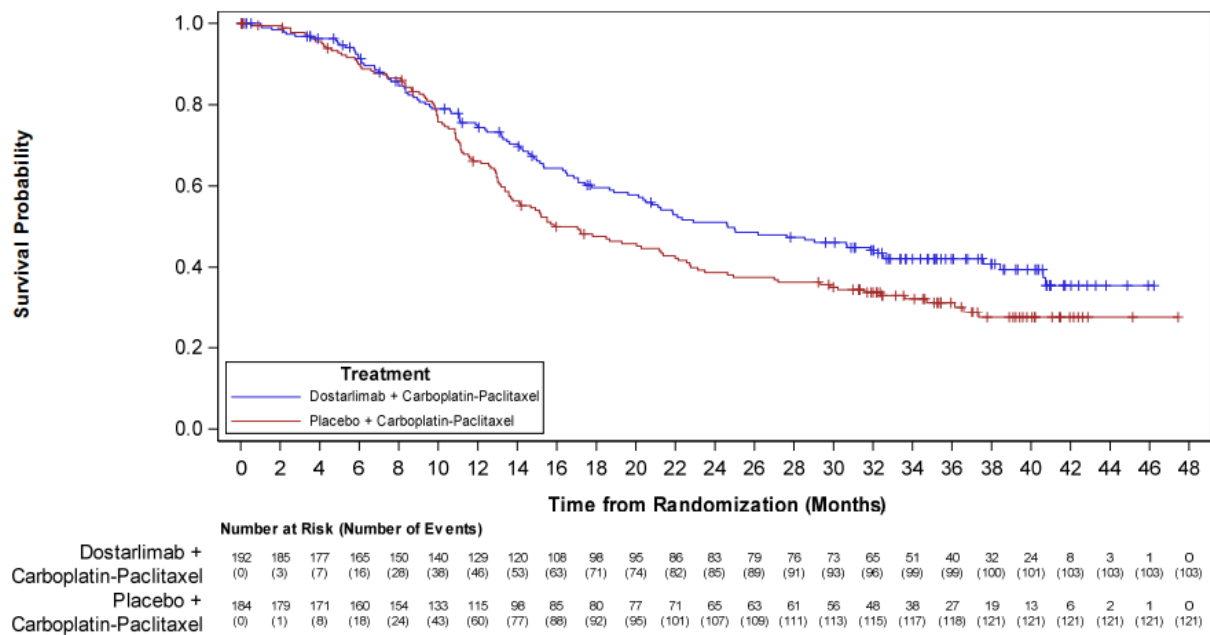


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusätzliche Sensitivitätsanalyse (posthoc)

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ wurde posthoc eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die den Einfluss der Klassifikation des MMR/MSI-Status der Patientinnen nach Source Data Verification auf die ITT-Population überprüfte. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgte aufgrund der Source Data Verification für wenige Patientinnen eine Korrektur des MMR/MSI-Status aufgrund einer fehlerhaften Einstufung zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf der pMMR-ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MSI-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung im Vergleich zur Analyse der ITT-Population mit Klassifizierung des MMR/MSI-Status nach Source Data Verification zeigte hinsichtlich des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“, dass kein relevanter Einfluss durch die Source Data Verification auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ festgestellt werden konnte (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben 2“

Studie: 213361 (RUBY) ^a Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert zum Zeitpunkt der Randomisierung		Primäre Analyse pMMR-ITT-Population MMR/MSI-Status klassifiziert nach der Source Data Verification	
	Dostarlimab + CP N=185 ^b	Placebo + CP N=187 ^b	Dostarlimab + CP N=192 ^b	Placebo + CP N=184 ^b
	HR ^c [95 %-KI]		HR ^c [95 %-KI]	
PFS2	0,75 [0,578; 0,985]		0,74 [0,571; 0,970]	
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangene Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: Tabelle 14.2.1.36 (³⁶ GSK, 2024) und Tabelle 2.0602 (⁴⁸ GSK, 2024)				

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.3 Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung der Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“

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

Studie	Operationalisierung
	Die Datenerhebung aller drei Fragebögen erfolgte während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten (Baseline, jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für sechs Zyklen und nachfolgend jeweils an Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus). Nach Behandlungsabbruch wurden sie zu den End-of-Treatment (EOT)-Visiten, zum Safety-Follow-up und alle 90 Tage (± 14 Tage) während des Survival-Follow-up erhoben. Für alle Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 22. September 2023 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf denjenigen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population). Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Veränderung um ≥ 15 Punkte (EQ-5D-5L VAS) bzw. um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24). Es wird die Anzahl der Patientinnen mit erster klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte, des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte angegeben. Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt. Ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf In diese Analysen und grafische Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für einen patientenberichteten Endpunkt (patient reported outcome; PRO) von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten unabhängig davon, bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zu EOT und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden dann diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Visiten verwendet. MMRM (Mixed-Model-For-Repeated-Measurements) Ergänzend wurden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung, berechnet auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures; MMRM), durchgeführt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Difference eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet. Die vollständigen Analyseergebnisse und grafischen Darstellungen zum Verlauf der MMRM-Analysen über den Beobachtungszeitraum sind in Anhang 4-G dargestellt. Deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf Weiter wird eine Auswertung über die Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen, Einzelsymptome und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Item der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt tabellarisch dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Die Daten und Darstellungen beziehen sich auf die Veränderung zur Baseline und somit auf die Anzahl an Patientinnen, für die zum Zeitpunkt der Baseline und dem entsprechenden Zeitfenster Daten zur Verfügung standen. In Anhang 4-G finden sich zusätzlich Daten für die gesamte Anzahl der Patientinnen, für die Daten für das entsprechende Zeitfenster zur Verfügung standen, unabhängig von der Baseline.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-5L VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ wurden mittels der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der pMMR-ITT-Population. Die Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Patientinnen, von denen eine Beantwortung der Fragebögen erwartet wurde (Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren), lagen für den EQ-5D-5L VAS mit 76,6 % (EOT) bis 100 % und den EORTC QLQ-C30 mit 75,9 % (EOT) bis 100 %

in beiden Studienarmen durchgängig über 70 %. Für den EORTC QLQ-EN24 lagen diese Rücklaufquoten zwischen 74,7 % (EOT) und 100 %. Fragen zum EORTC QLQ-EN24 Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Diese Fragen wurden zu Baseline von 23,1 % der Patientinnen der gesamten pMMR-ITT-Population beantwortet. Für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte wurde die Rücklaufquote basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Rücklaufquoten für das Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ lagen zwischen 39,7 % (EOT) und 100 %.

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

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

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

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

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung

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

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
EQ-5D-5L VAS								
EQ-5D-5L VAS	192	99 (51,6)	12,9 [7,0; 21,4]	184	89 (48,4)	19,4 [9,6; 31,3]	1,15 [0,862; 1,535]	0,3382
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome								
Erschöpfung	192	159 (82,8)	1,5 [1,4; 2,1]	184	147 (79,9)	1,4 [1,4; 2,1]	1,10 [0,876; 1,380]	0,4009

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Übelkeit und Erbrechen	192	128 (66,7)	3,4 [2,6; 4,4]	184	112 (60,9)	5,9 [3,5; 11,6]	1,13 [0,870; 1,455]	0,3670
Schmerzen	192	135 (70,3)	3,7 [2,8; 5,8]	184	127 (69,0)	4,2 [3,3; 6,5]	0,96 [0,754; 1,231]	0,7741
Dyspnoe	192	120 (62,5)	3,9 [2,9; 8,9]	184	121 (65,8)	4,0 [3,0; 6,9]	0,93 [0,721; 1,200]	0,5331
Schlaflosigkeit	192	100 (52,1)	10,1 [5,3; 24,2]	184	96 (52,2)	6,8 [3,8; 19,9]	0,93 [0,700; 1,230]	0,6210
Appetitverlust	192	114 (59,4)	7,1 [4,2; 12,5]	184	115 (62,5)	8,3 [3,9; 11,6]	0,95 [0,735; 1,237]	0,7158
Verstopfung	192	131 (68,2)	2,7 [1,6; 4,0]	184	111 (60,3)	4,3 [2,3; 10,0]	1,19 [0,922; 1,540]	0,1774
Diarrhö	192	114 (59,4)	6,1 [3,7; 10,5]	184	100 (54,3)	10,3 [7,6; 21,1]	1,27 [0,967; 1,663]	0,0886
Finanzielle Schwierigkeiten	192	80 (41,7)	33,4 [18,9; NBB]	184	70 (38,0)	29,4 [19,5; NBB]	1,11 [0,801; 1,528]	0,5438
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen								
Lymphödem	192	135 (70,3)	2,9 [2,3; 3,6]	184	130 (70,7)	3,7 [2,8; 5,6]	1,12 [0,874; 1,428]	0,3726
Urologische Beschwerden	192	100 (52,1)	9,7 [4,1; 28,5]	184	95 (51,6)	12,8 [4,9; 27,2]	1,03 [0,774; 1,361]	0,8634
Gastrointestinale Beschwerden	192	99 (51,6)	12,1 [7,3; 25,3]	184	91 (49,5)	15,3 [7,4; 33,7]	1,06 [0,794; 1,411]	0,6926
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	192	142 (74,0)	1,4 [0,9; 1,6]	184	119 (64,7)	1,5 [1,4; 2,3]	1,25 [0,973; 1,593]	0,0786
Sexuelle / Vaginale Probleme	192	17 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	184	13 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,538; 2,342]	0,7576
Rücken- und Beckenschmerzen	192	99 (51,6)	12,8 [6,9; 22,5]	184	102 (55,4)	14,1 [8,5; 20,8]	0,96 [0,726; 1,271]	0,7733
Kribbel- / Taubheitsgefühl	192	151 (78,6)	1,6 [1,4; 2,1]	184	145 (78,8)	1,4 [1,4; 1,8]	0,97 [0,772; 1,230]	0,8456
Muskulärer Schmerz	192	146 (76,0)	2,2 [1,6; 2,8]	184	137 (74,5)	2,1 [1,6; 2,8]	0,99 [0,782; 1,259]	0,9774

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Haarausfall	192	177 (92,2)	0,8 [0,8; 0,8]	184	170 (92,4)	0,8 [0,7; 0,8]	0,96 [0,777; 1,198]	0,8194
Geschmacks- veränderung	192	138 (71,9)	1,4 [1,0; 1,6]	184	129 (70,1)	1,5 [1,4; 2,1]	1,12 [0,875; 1,422]	0,3638
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte, des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus. f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1202, Tabelle 2.1902 und Tabelle 2.2602 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

EQ-5D-5L VAS

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

EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-EN24

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

In Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-26 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

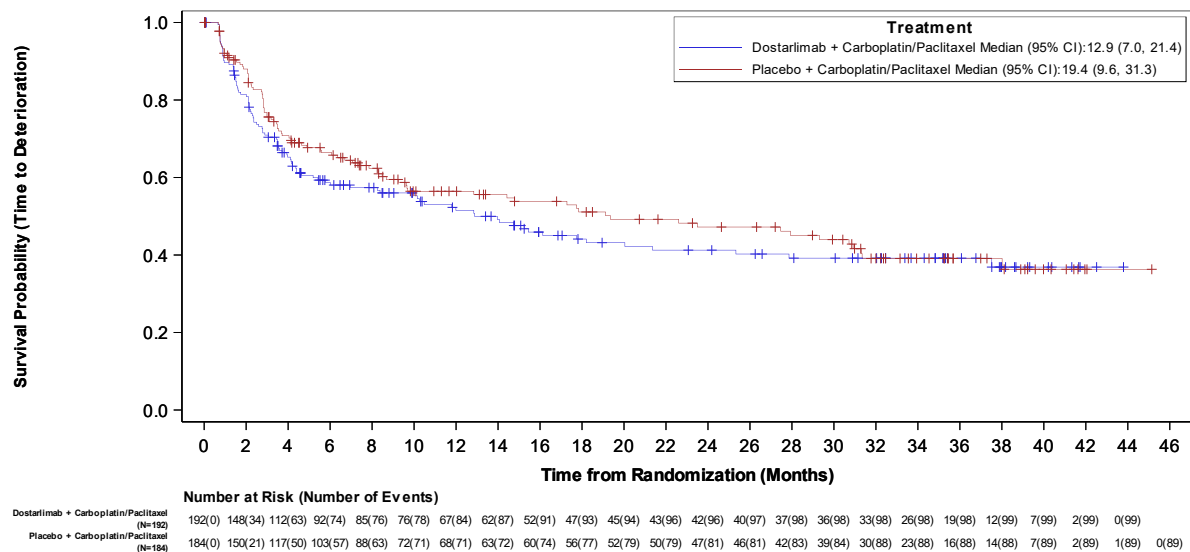


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

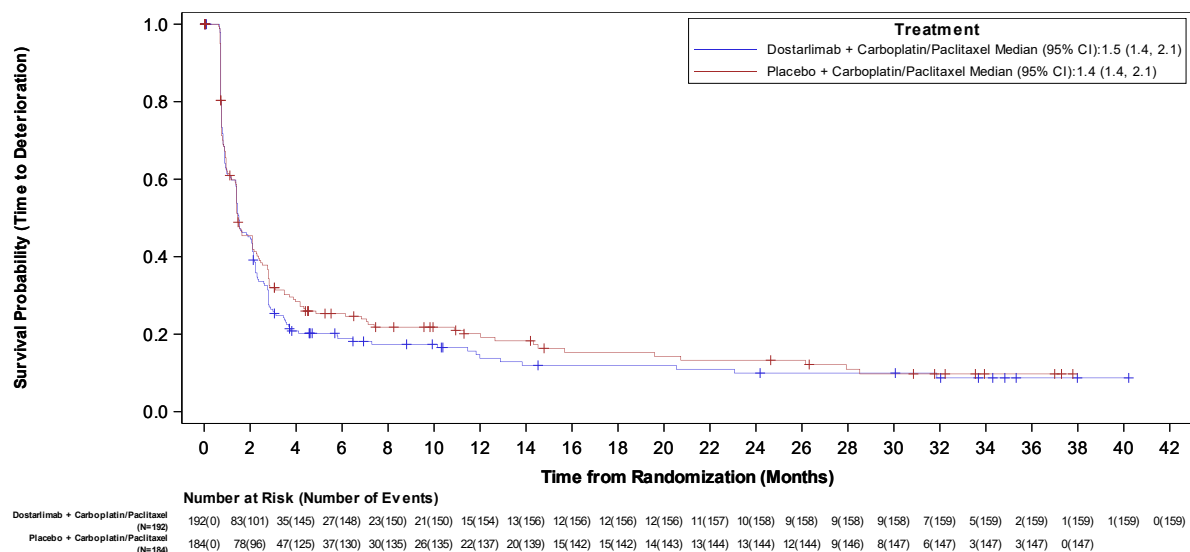


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

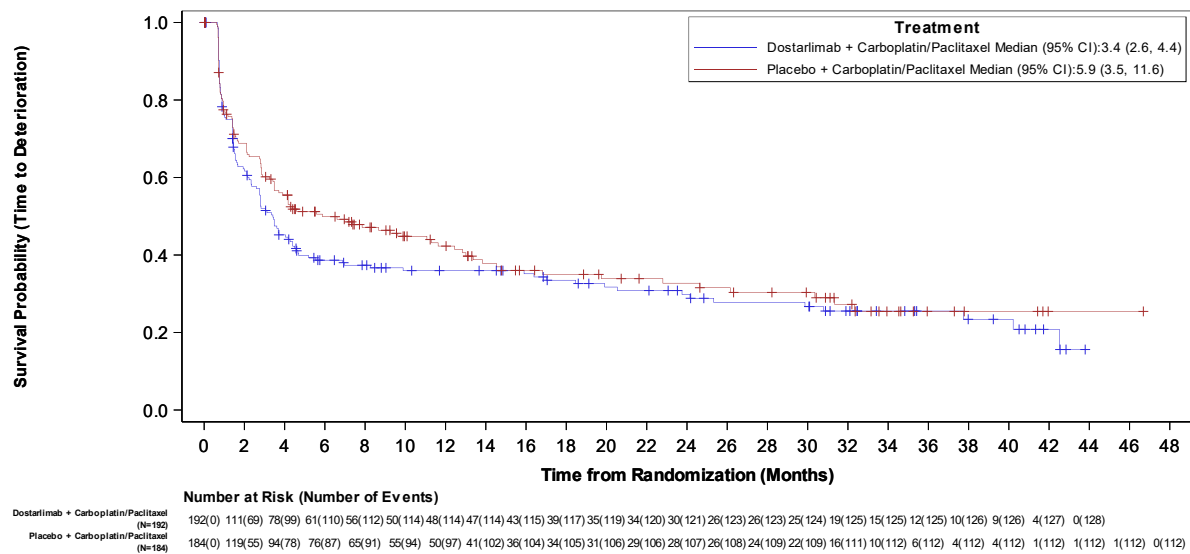


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

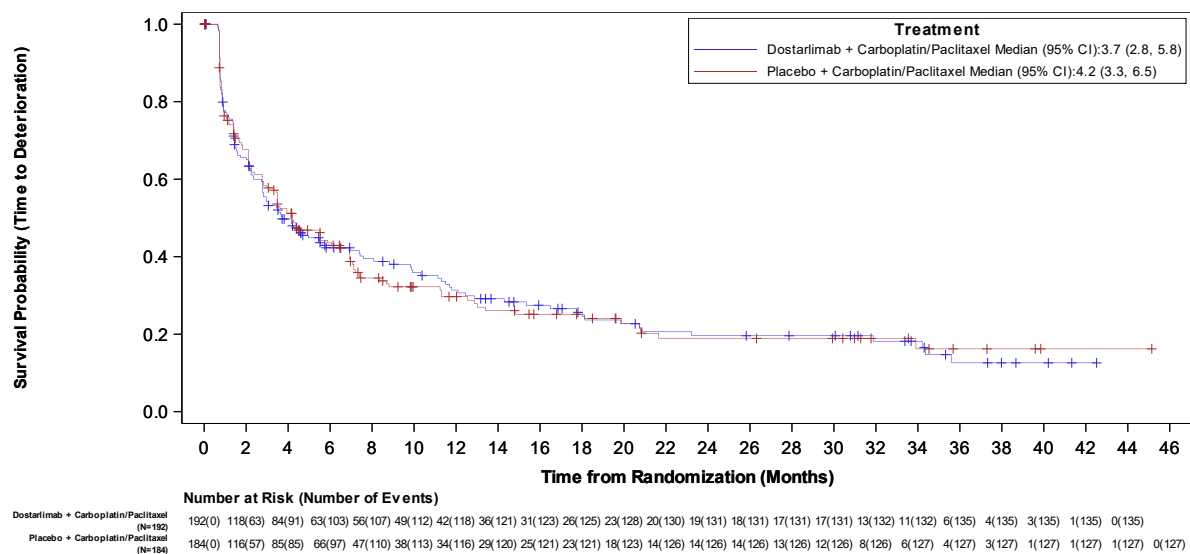


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

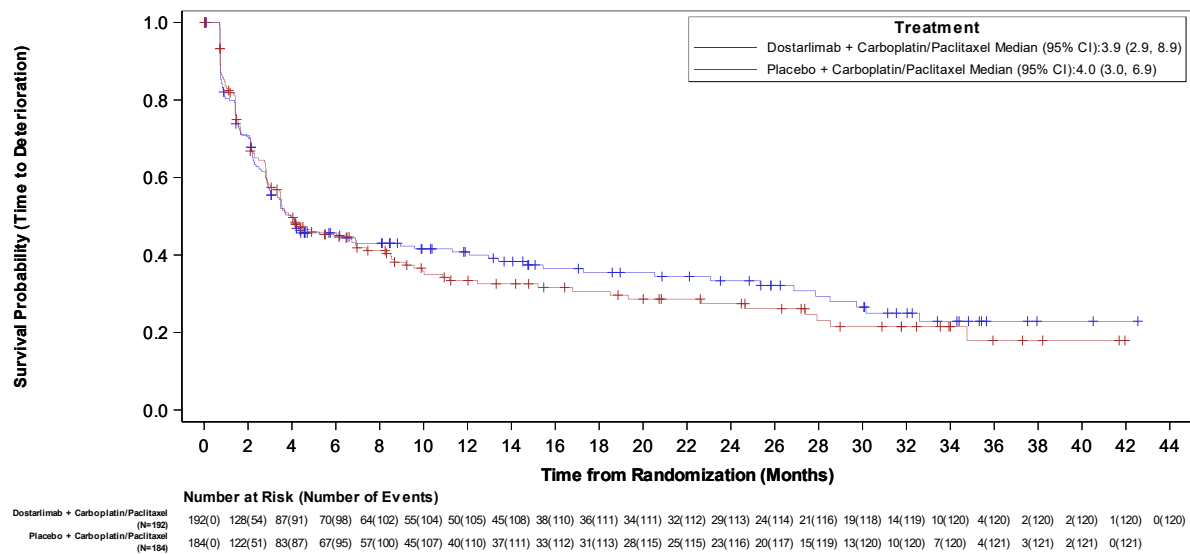


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

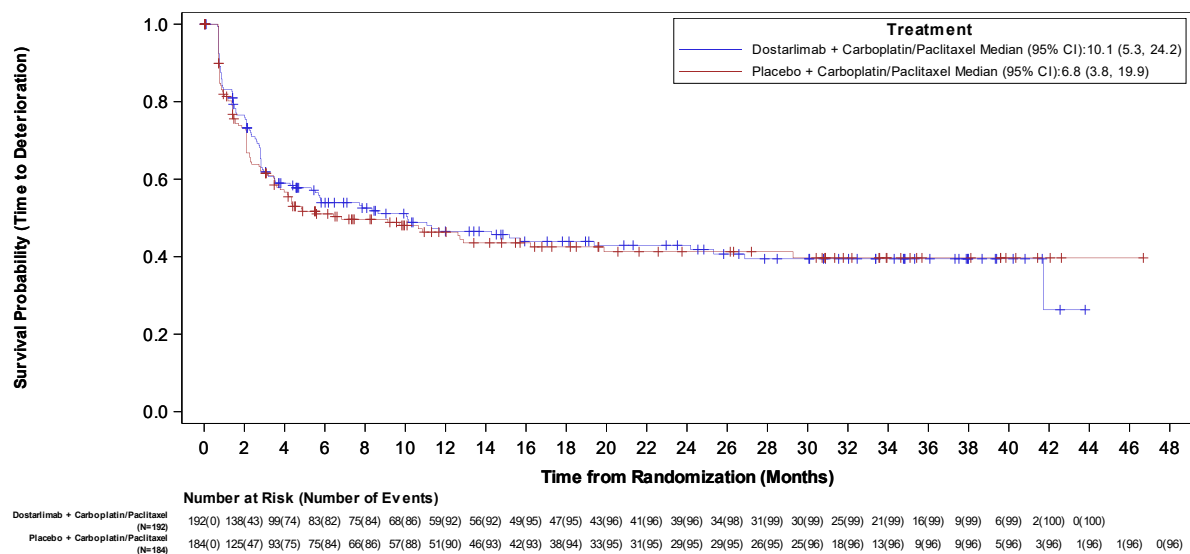


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

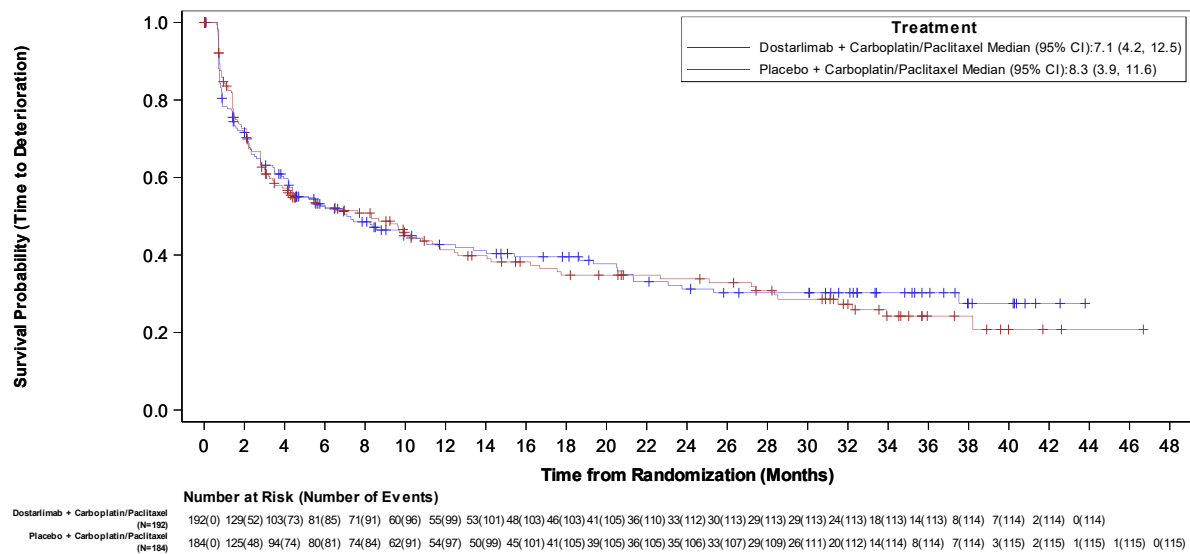


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

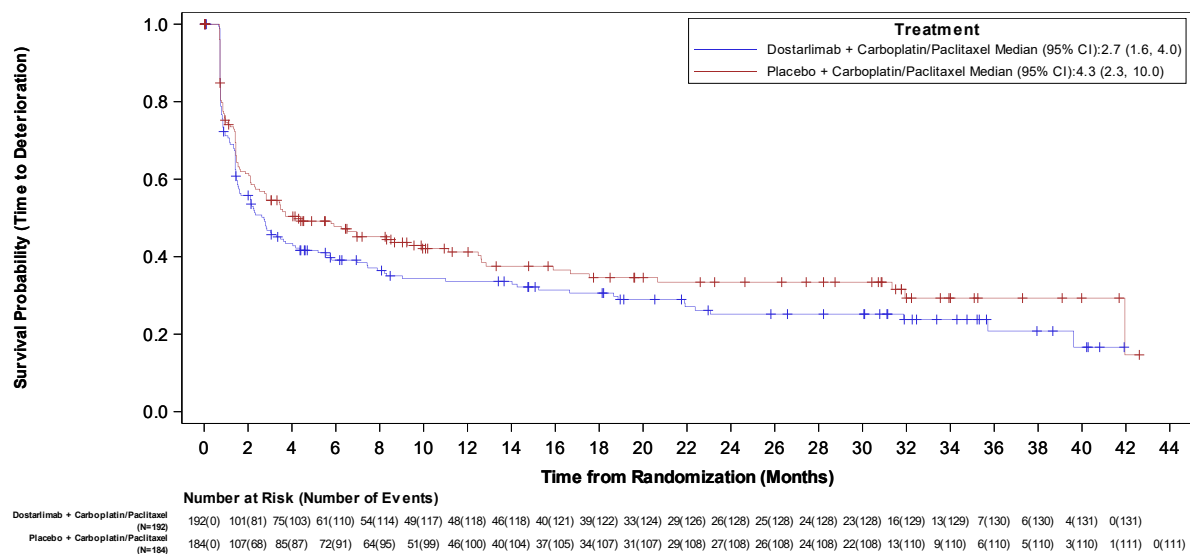


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

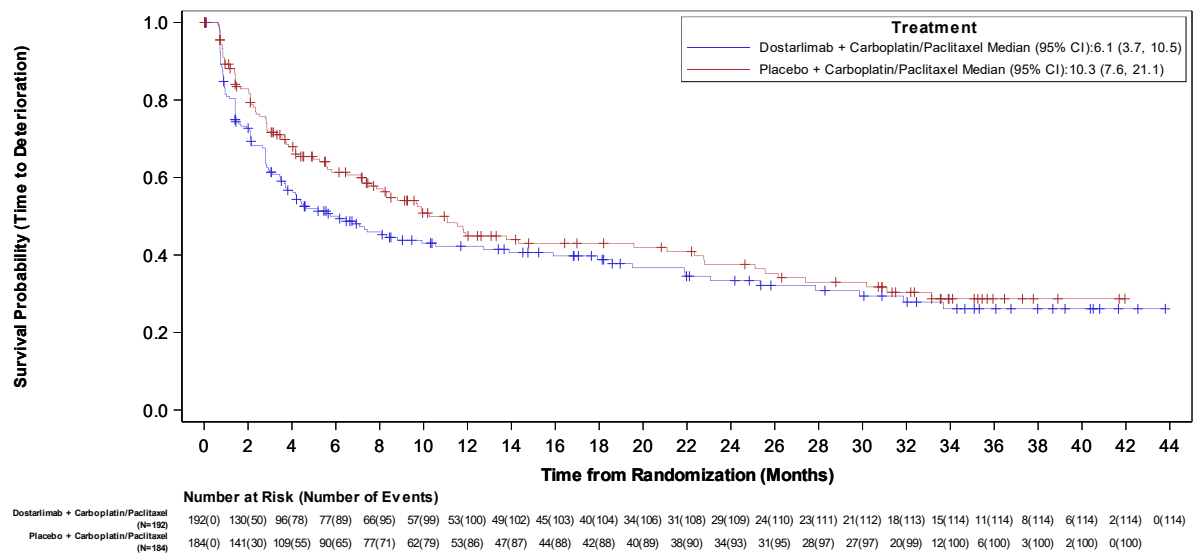


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

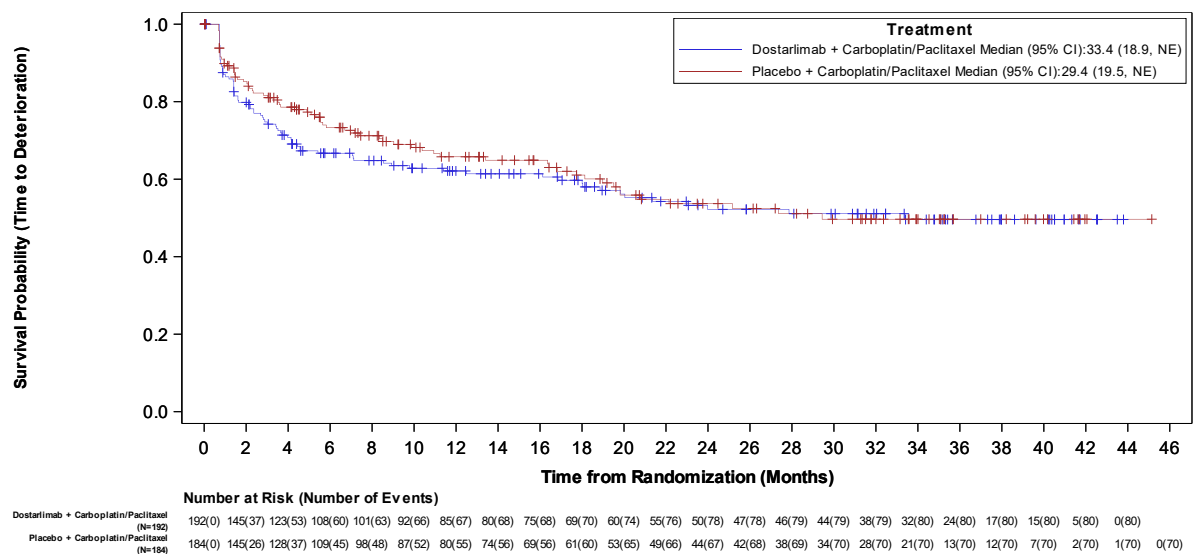


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

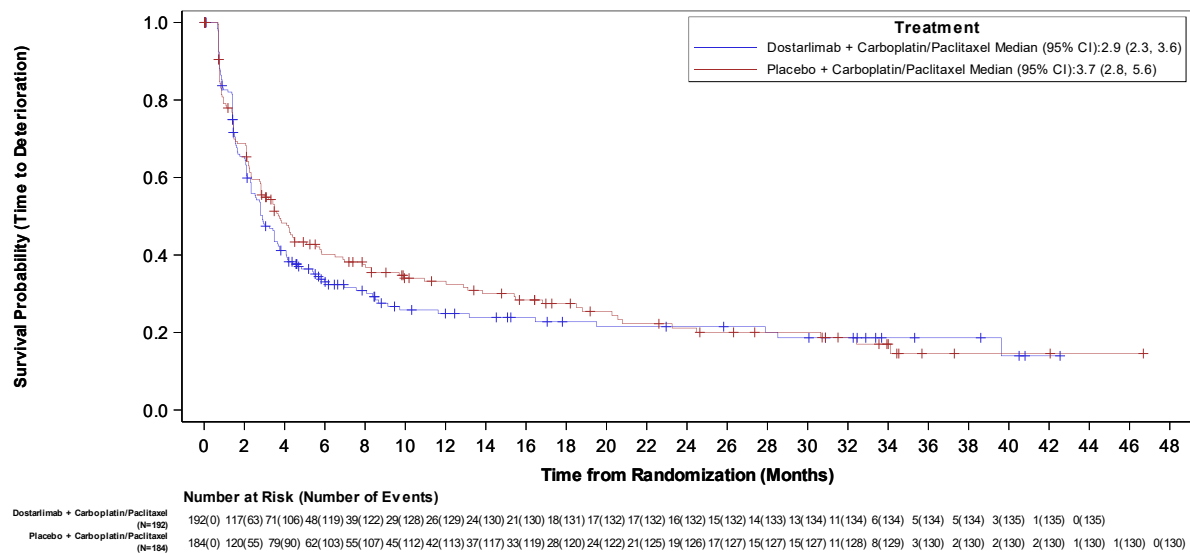


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

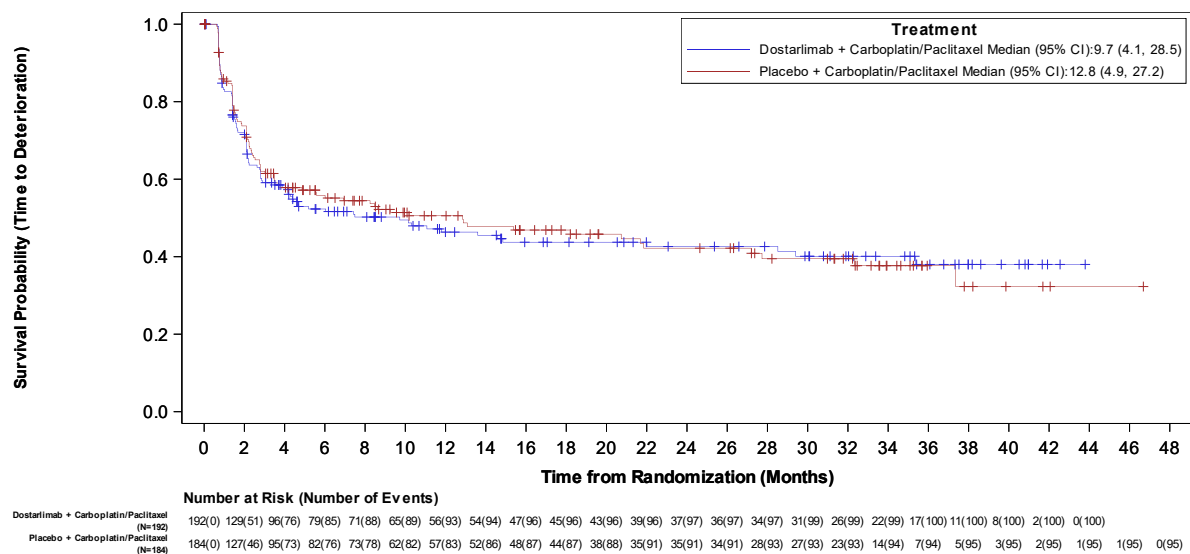


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

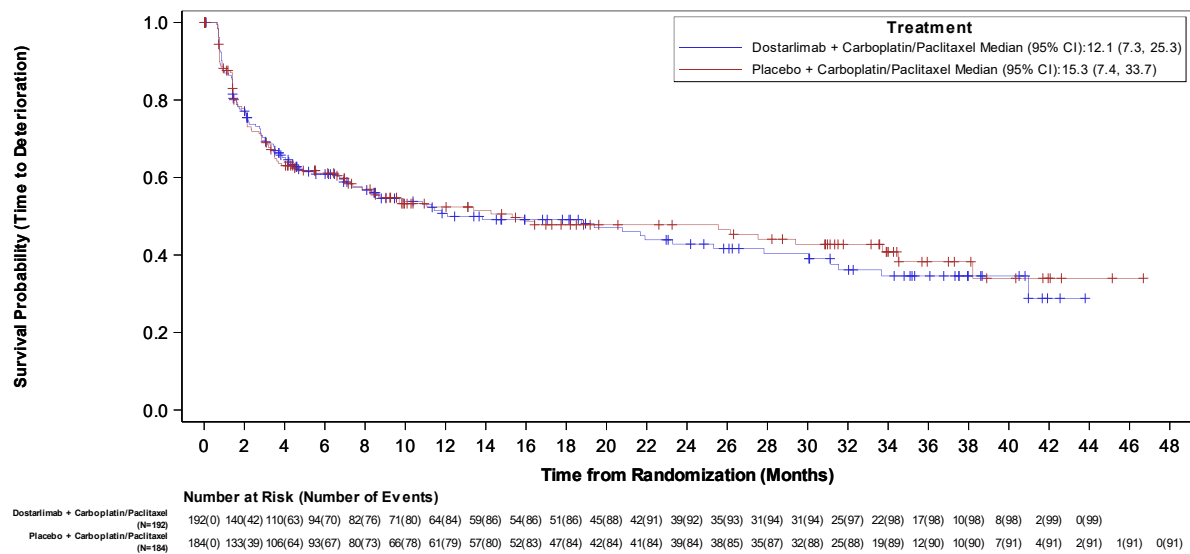


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

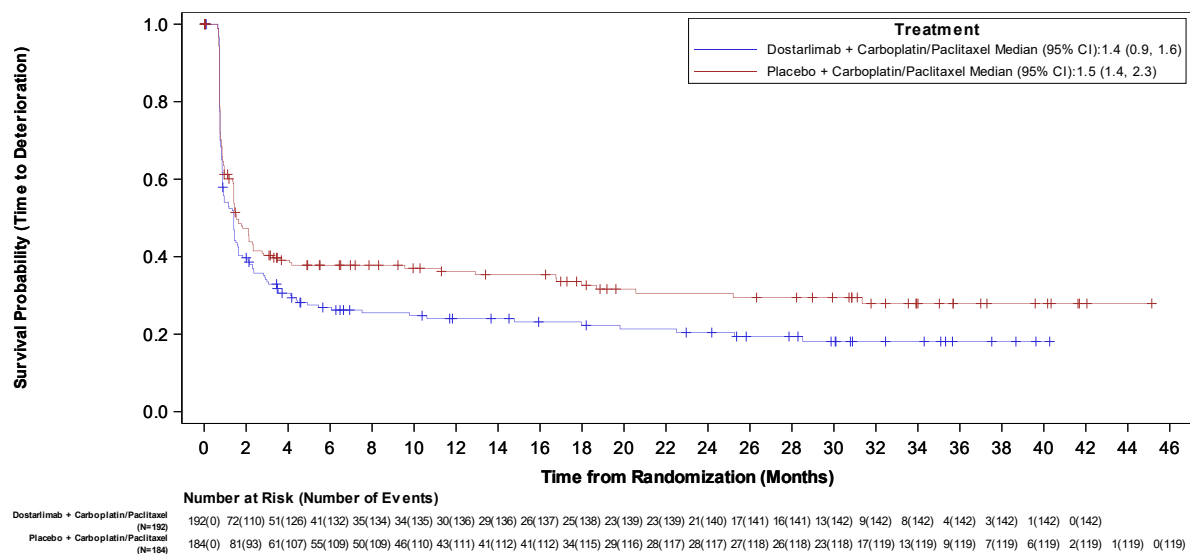


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

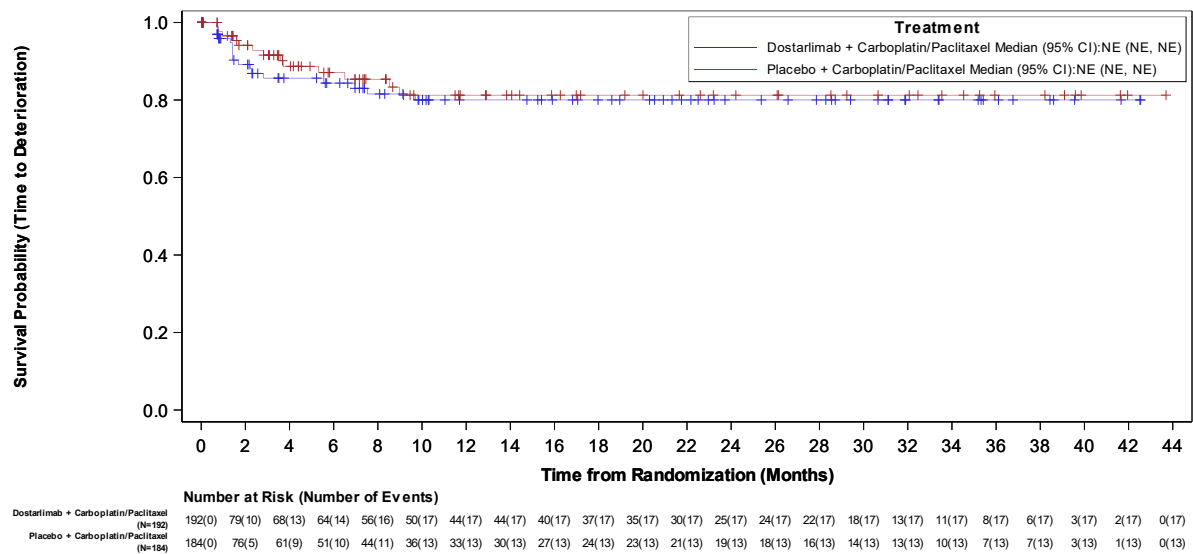


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

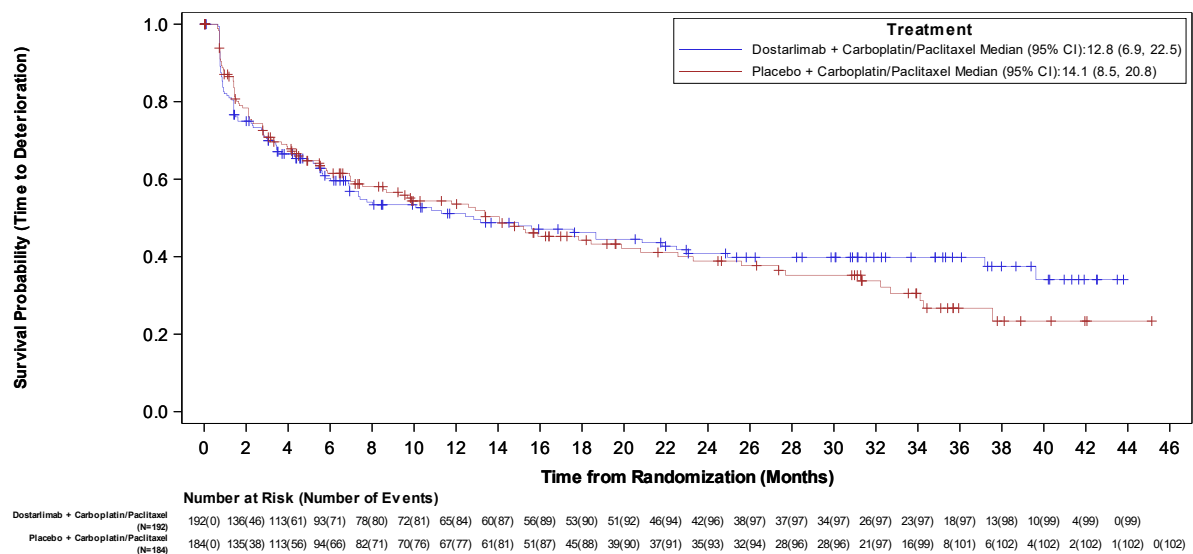


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

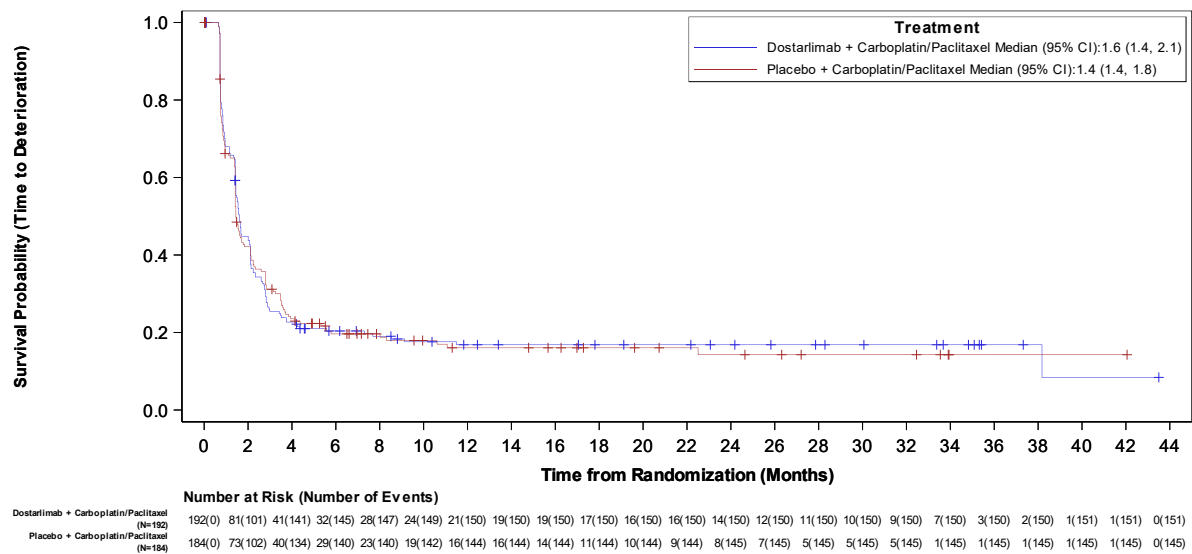


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

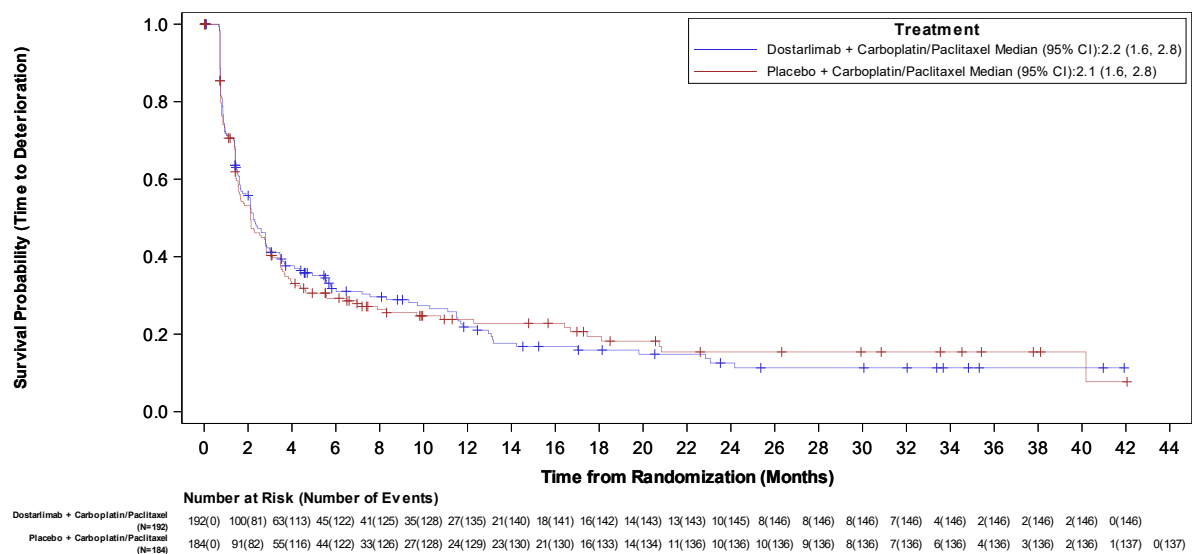


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

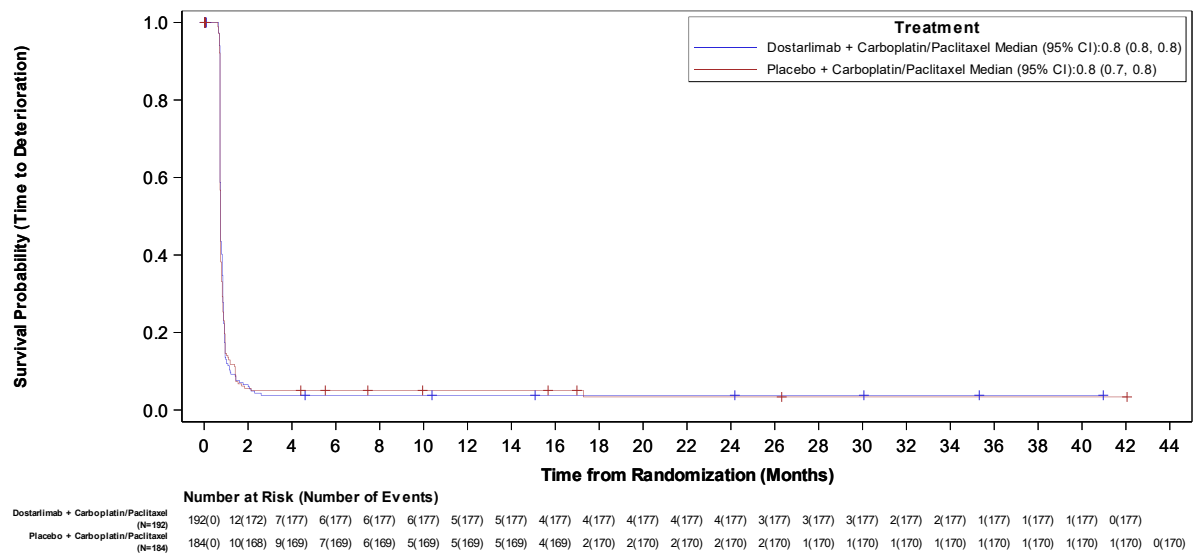


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

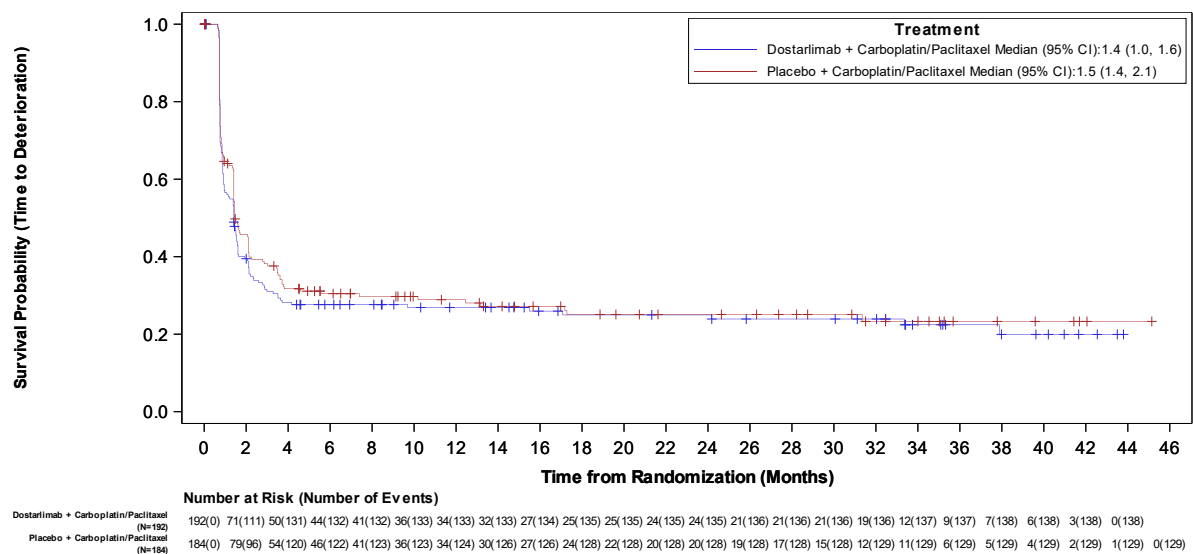


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
EQ-5D-5L VAS								
EQ-5D-5L VAS	192	65 (33,9)	NBB [NBB; NBB]	184	58 (31,5)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,659; 1,343]	0,7296
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome								
Erschöpfung	192	118 (61,5)	5,5 [2,9; 8,3]	184	117 (63,6)	5,6 [2,8; 8,3]	0,99 [0,765; 1,282]	0,9412
Übelkeit und Erbrechen	192	47 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	184	43 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,637; 1,463]	0,8578
Schmerzen	192	122 (63,5)	2,1 [1,4; 3,4]	184	94 (51,1)	5,2 [1,7; NBB]	0,71 [0,539; 0,929]	0,0118
Dyspnoe	192	54 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	184	38 (20,7)	NBB [NBB; NBB]	0,67 [0,441; 1,021]	0,0608
Schlaflosigkeit	192	104 (54,2)	4,2 [2,7; 11,6]	184	99 (53,8)	6,0 [4,2; 11,3]	1,00 [0,755; 1,317]	0,9626
Appetitverlust	192	70 (36,5)	NBB [NBB; NBB]	184	61 (33,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,625; 1,249]	0,4731
Verstopfung	192	49 (25,5)	NBB [NBB; NBB]	184	48 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,690; 1,541]	0,8899
Diarrhö	192	34 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	184	30 (16,3)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,562; 1,504]	0,7252
Finanzielle Schwierigkeiten	192	48 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	184	41 (22,3)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,594; 1,370]	0,6050
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen								
Lymphödem	192	54 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	184	40 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,75 [0,500; 1,135]	0,1765
Urologische Beschwerden	192	76 (39,6)	NBB [11,4; NBB]	184	64 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,643; 1,255]	0,5183
Gastrointestinale Beschwerden	192	76 (39,6)	NBB [16,1; NBB]	184	64 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,610; 1,193]	0,3508

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	192	45 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	184	46 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	1,11 [0,734; 1,675]	0,6262
Sexuelle / Vaginale Probleme	192	11 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	184	7 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,329; 2,229]	0,7482
Rücken- und Beckenschmerzen	192	94 (49,0)	12,5 [2,8; NBB]	184	75 (40,8)	NBB [5,6; NBB]	0,82 [0,608; 1,119]	0,1992
Kribbel- / Taubheitsgefühl	192	33 (17,2)	NBB [NBB; NBB]	184	26 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	0,84 [0,499; 1,399]	0,4948
Muskulärer Schmerz	192	57 (29,7)	NBB [NBB; NBB]	184	40 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,460; 1,033]	0,0705
Haarausfall	192	15 (7,8)	NBB [NBB; NBB]	184	9 (4,9)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,246; 1,294]	0,1707
Geschmacks- veränderung	192	23 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	184	20 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,528; 1,755]	0,8986
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte, des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus.								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1202, Tabelle 2.1902 und Tabelle 2.2602 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

EQ-5D-5L VAS

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

EORTC QLQ-C30

Für die Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für

das Item „Schmerzen“ zugunsten der Patientinnen im Dostarlimab-Arm (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,539; 0,929]; $p = 0,0118$).

EORTC QLQ-EN24

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

In Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-46 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die VAS des EQ-5D-5L sowie die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

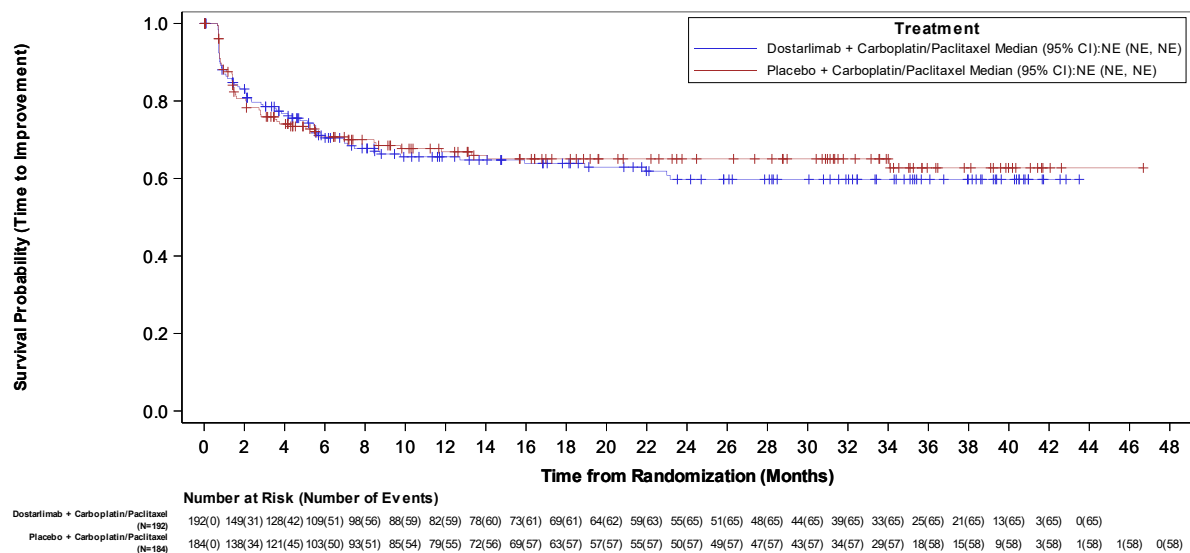


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D-5L VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

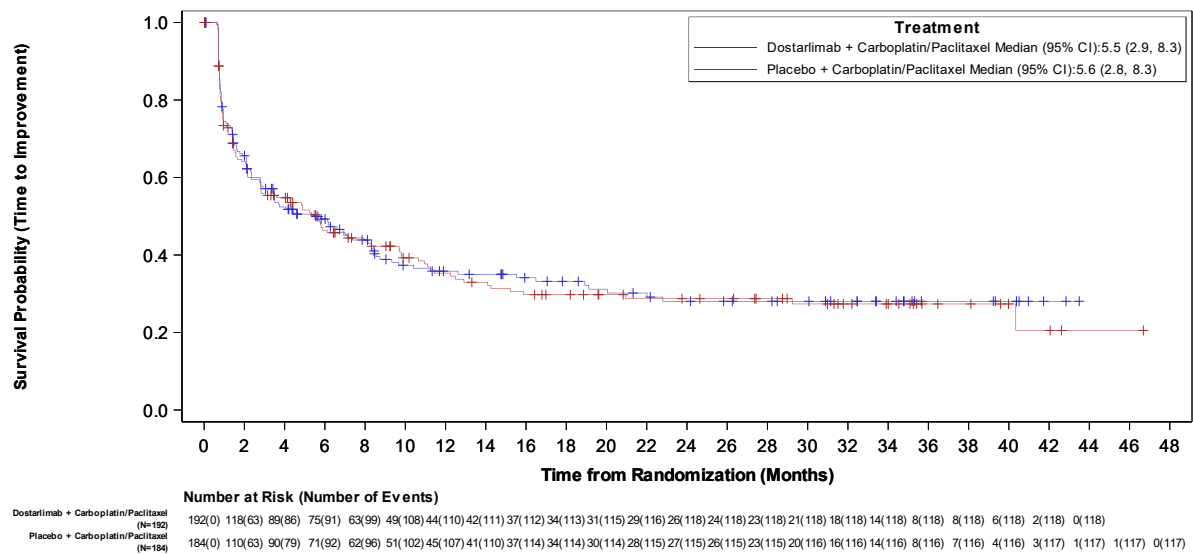


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

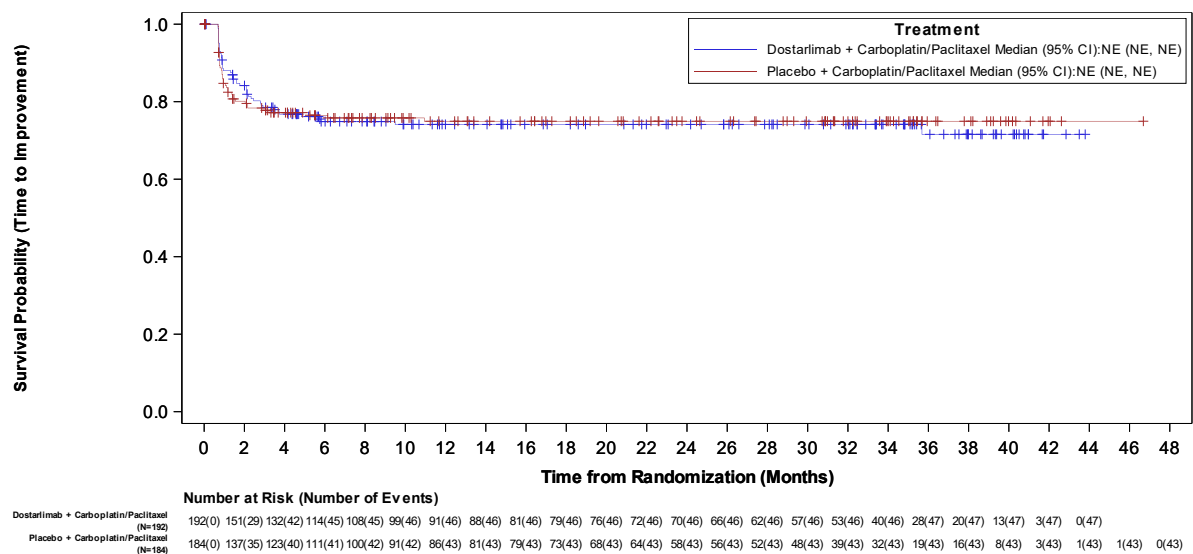


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

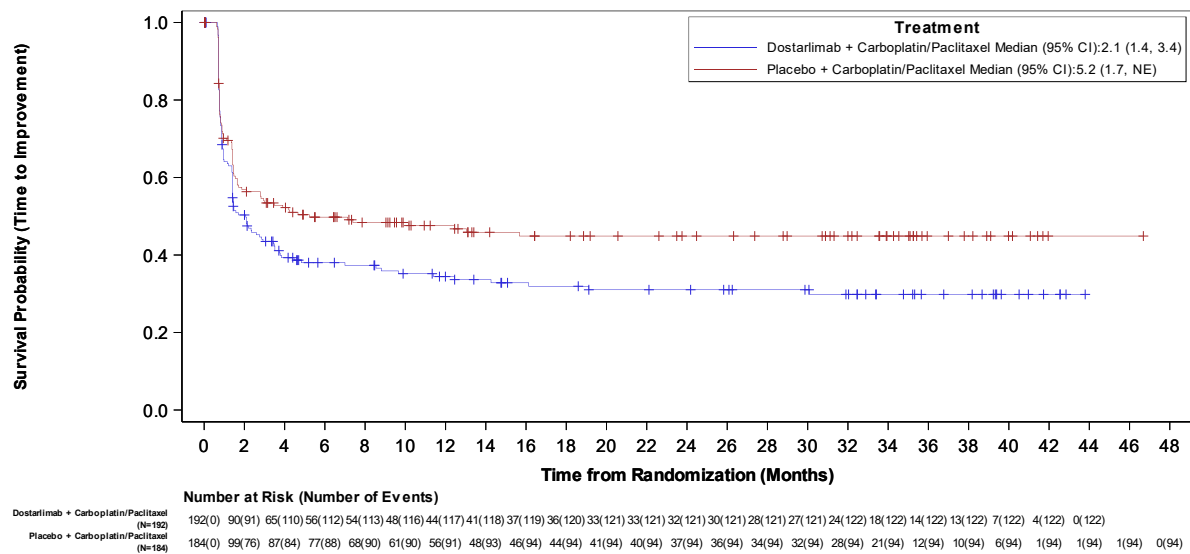


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

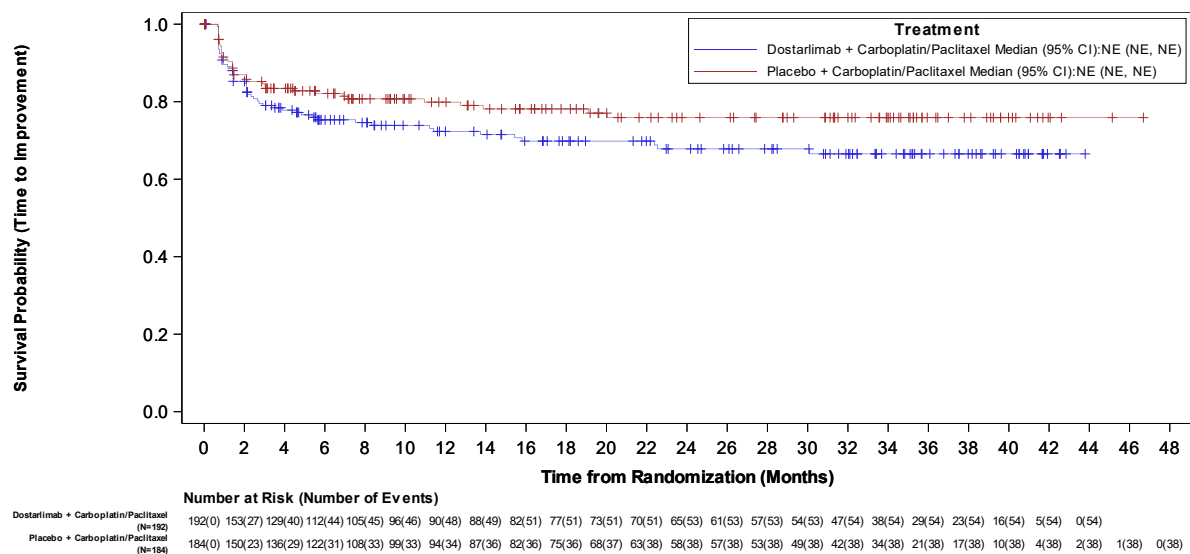


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

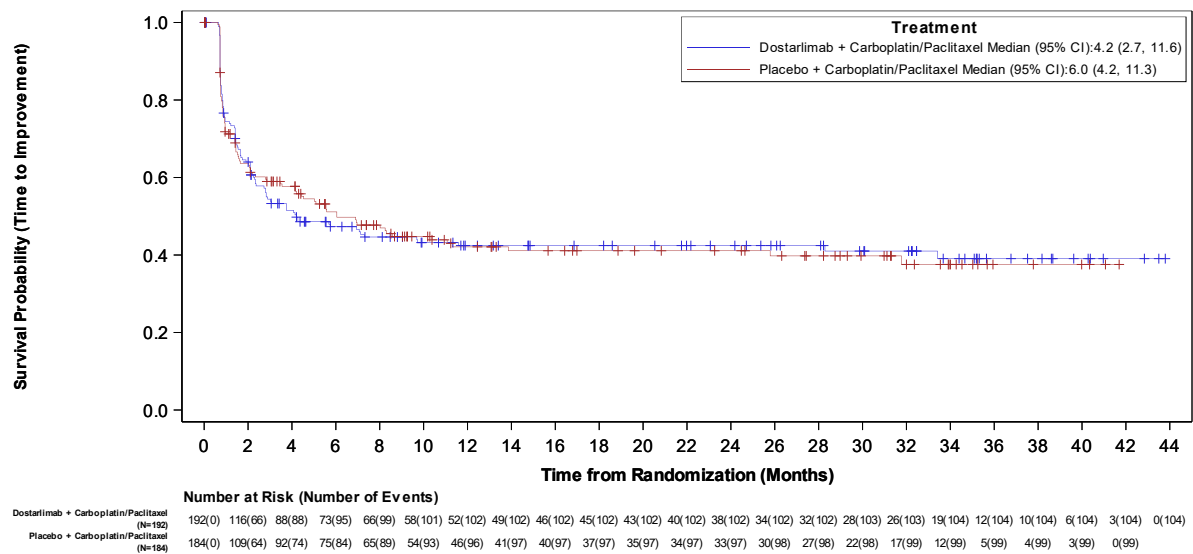


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

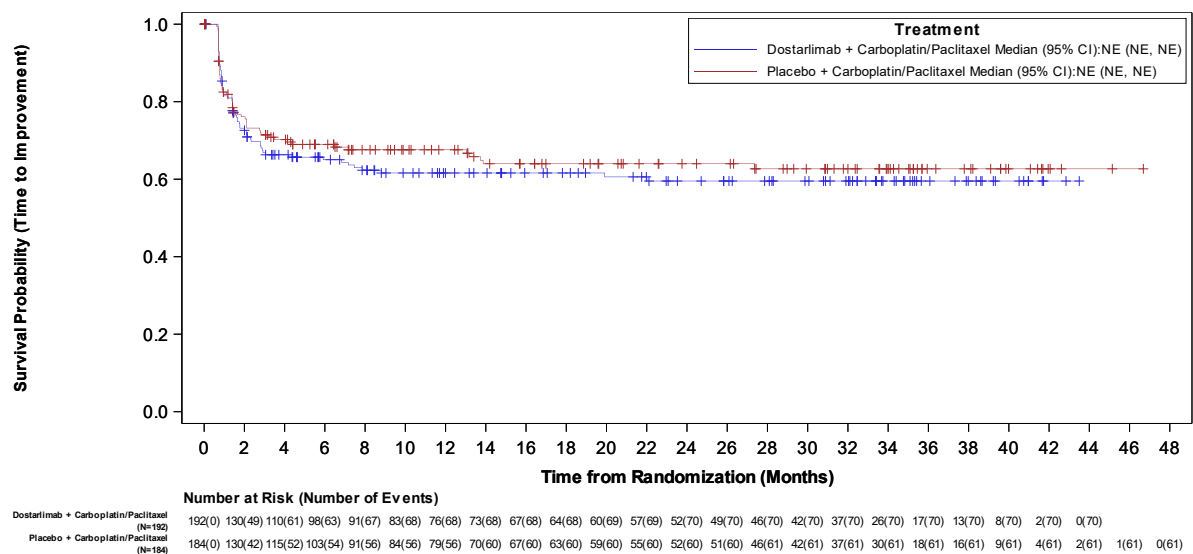


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

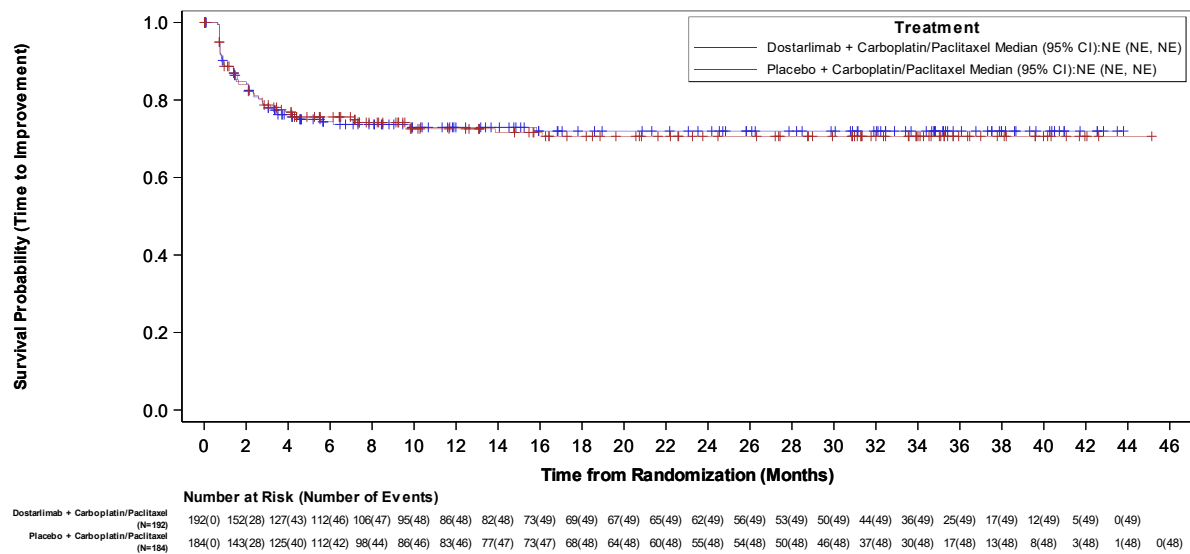


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

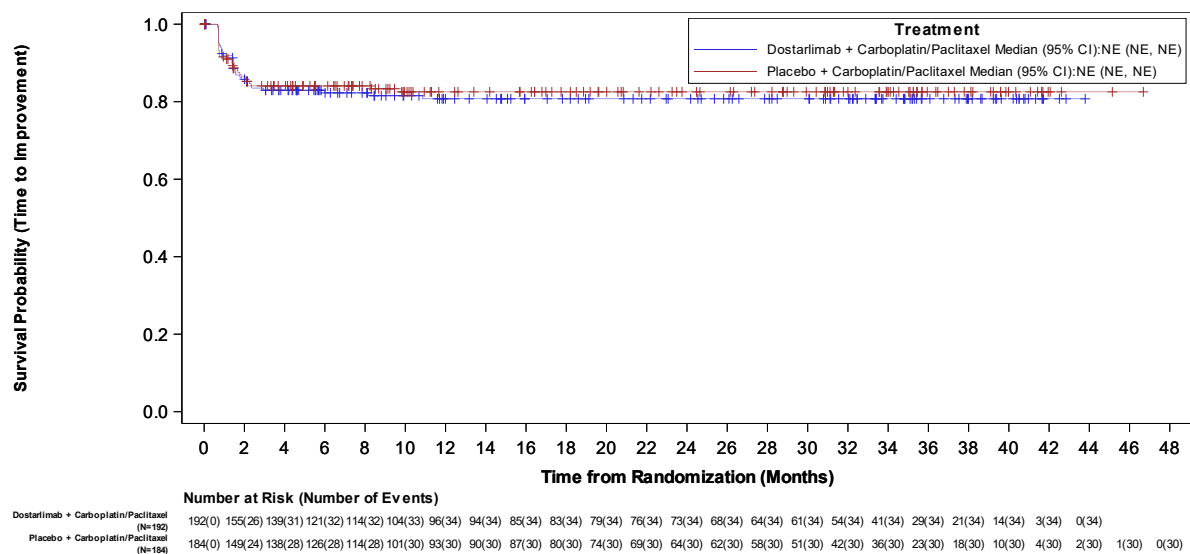


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

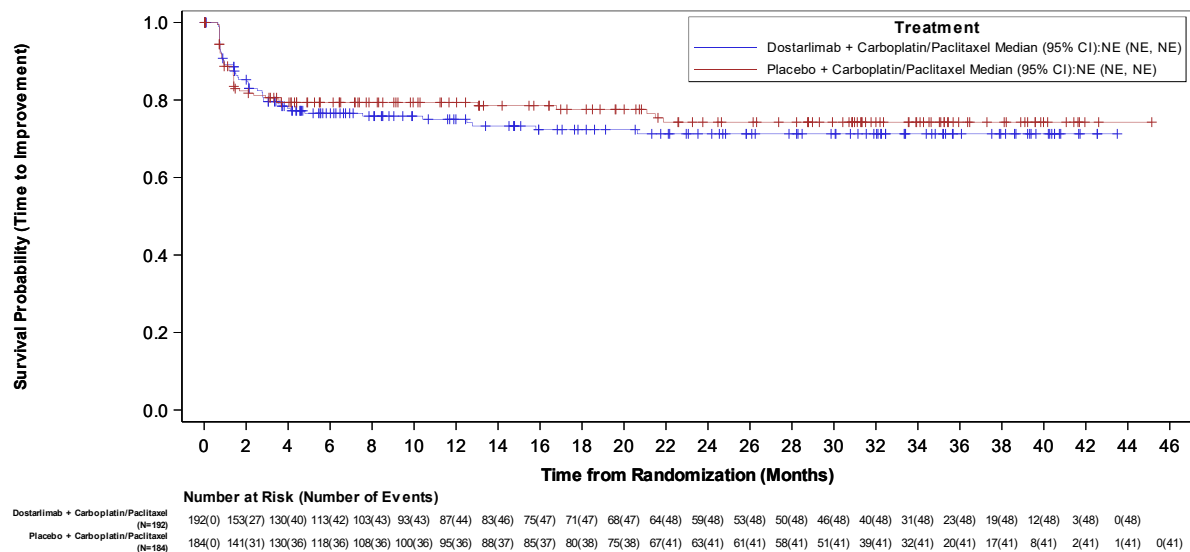


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

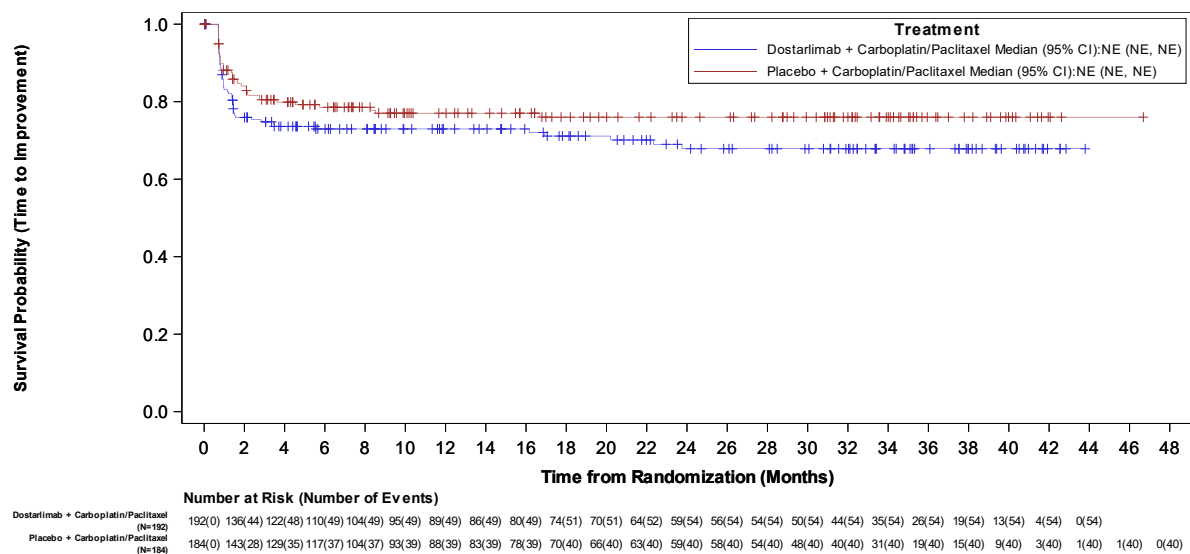


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

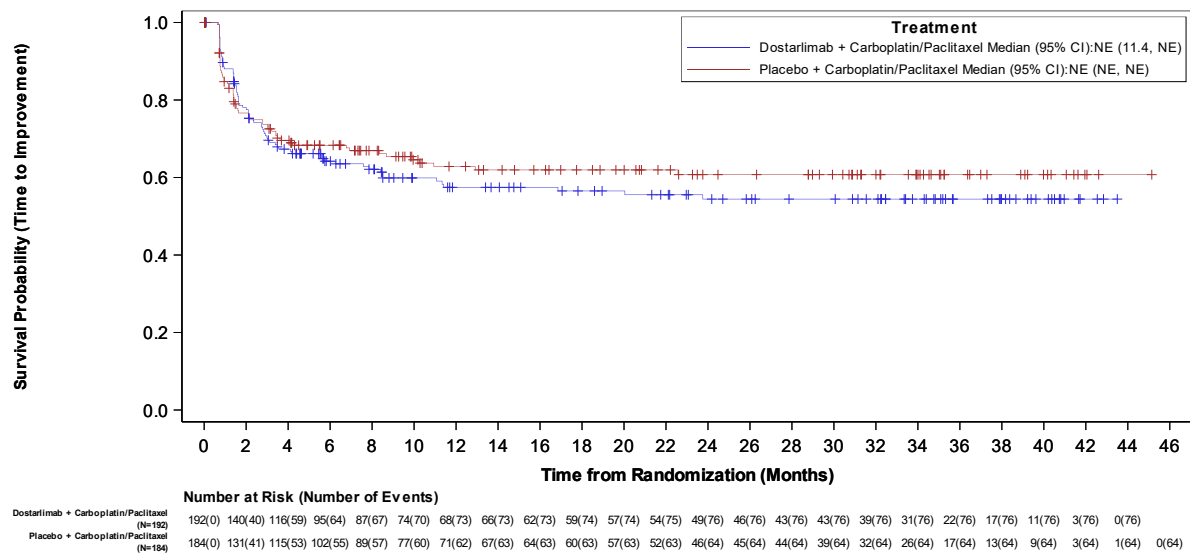


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

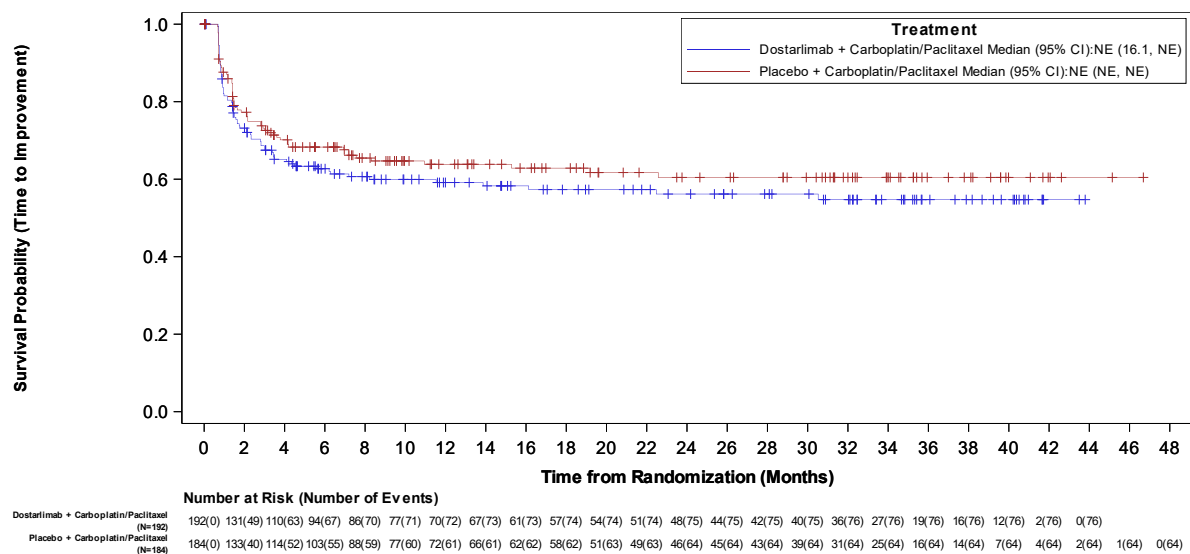


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

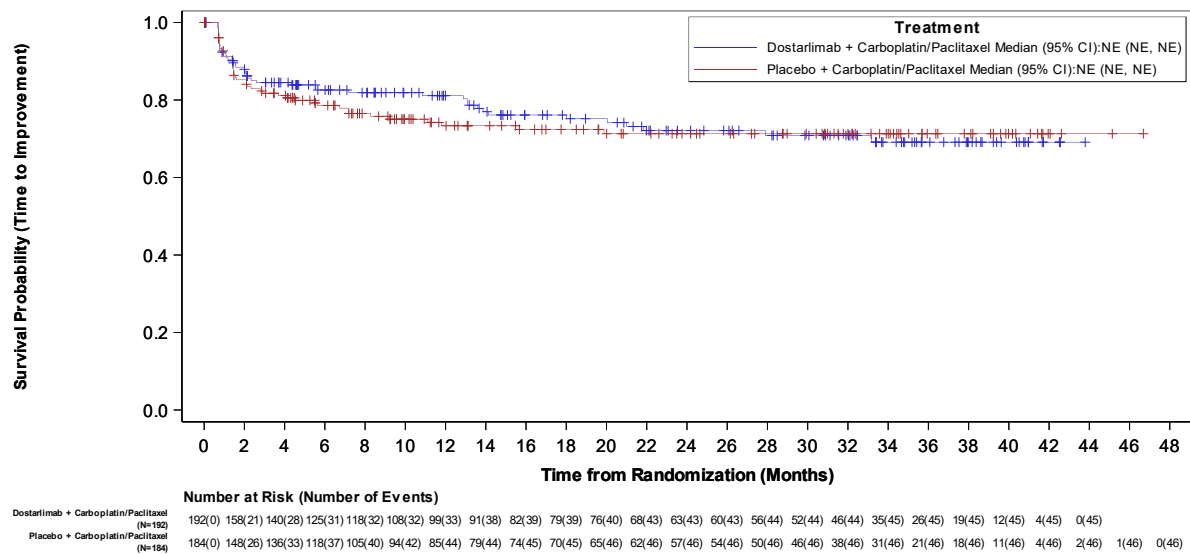


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

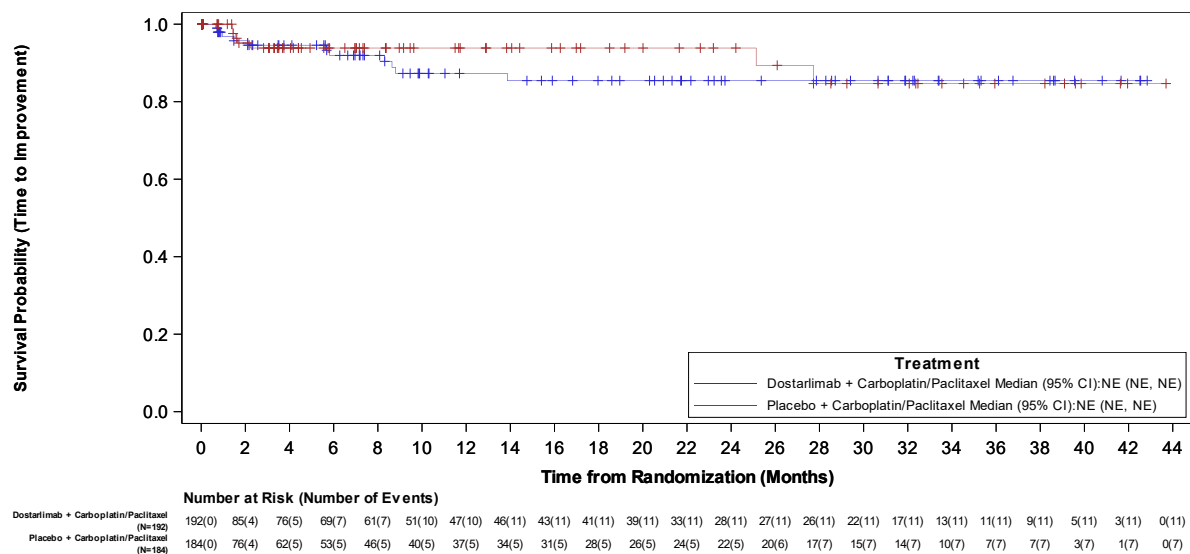


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

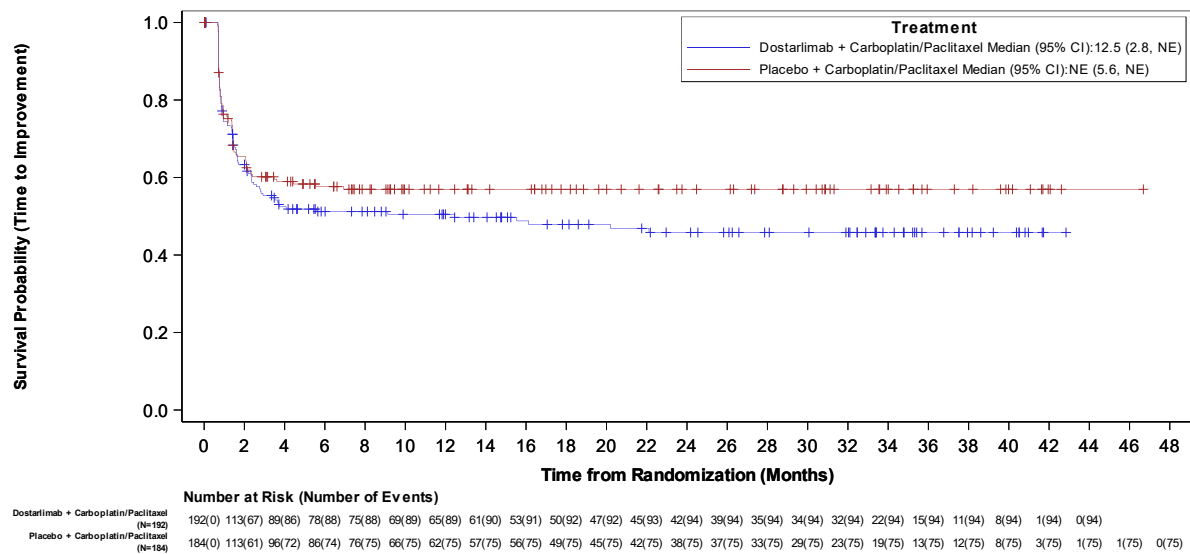


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

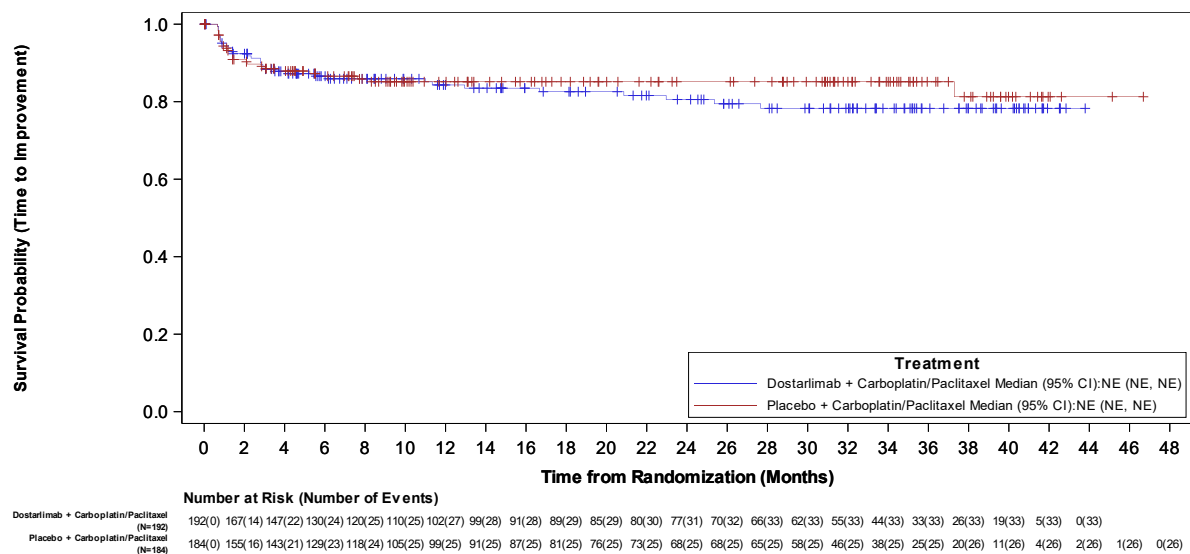


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

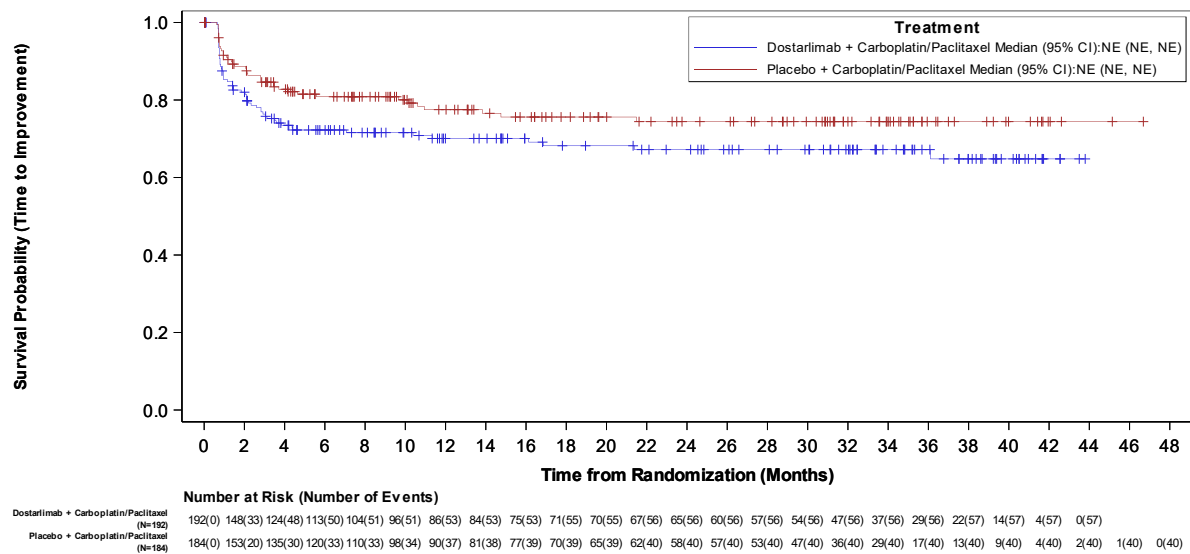


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

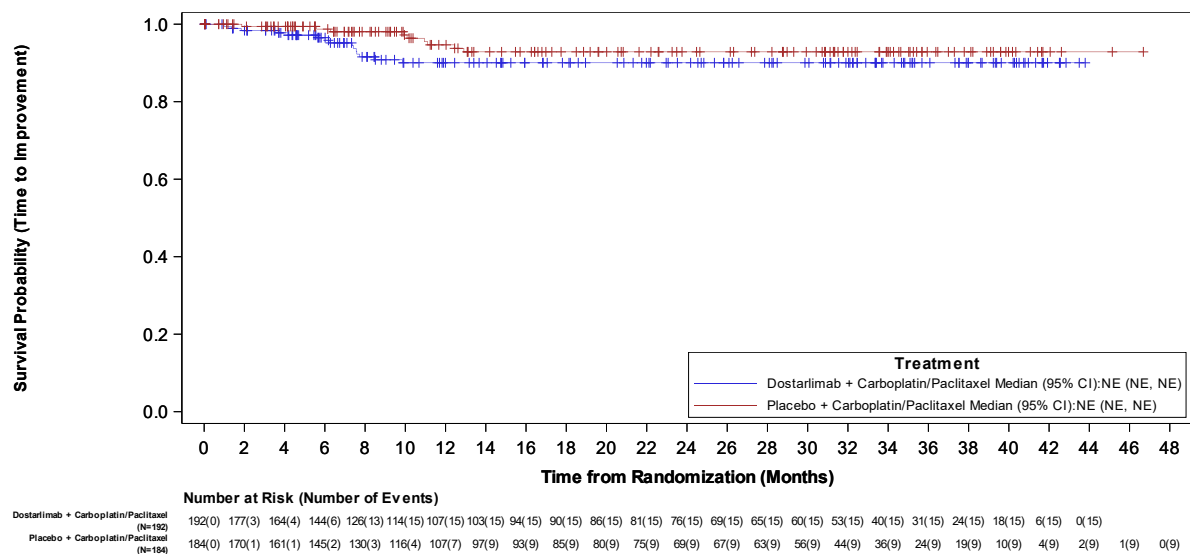


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

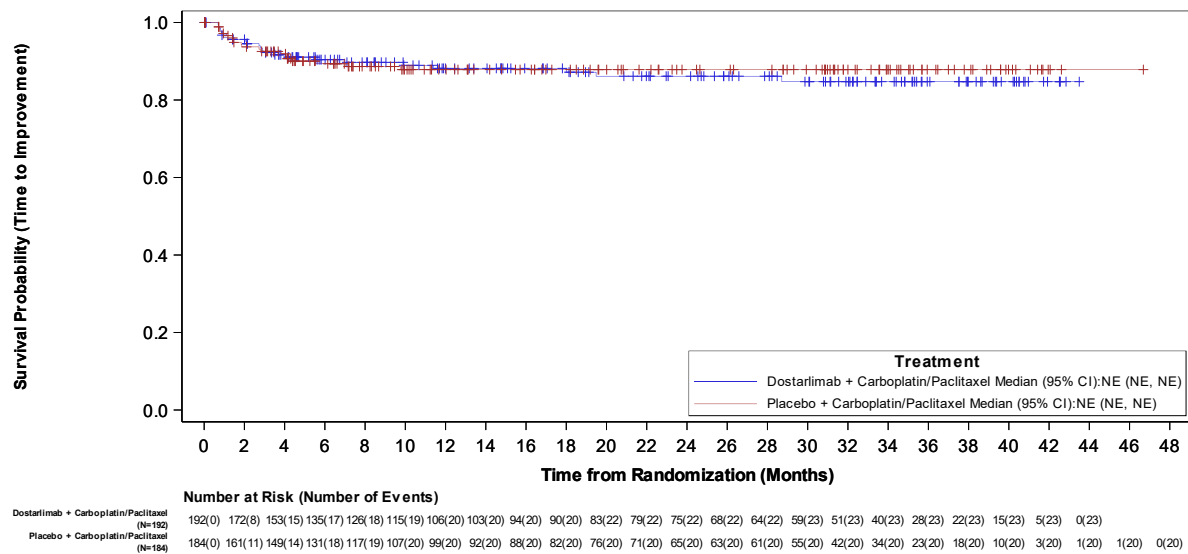


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	LS Mean Difference ^e [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^f [95 %-KI]
EQ-5D-5L VAS								
EQ-5D-5L VAS	192	180 (93,8)	-1,6 [-3,5; 0,2]	184	174 (94,6)	1,6 [-0,4; 3,6]	-3,2 [-5,9; -0,5] 0,0217	-0,25 [-0,45; -0,04]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome								
Erschöpfung	192	181 (94,3)	7,1 [4,7; 9,5]	184	176 (95,7)	4,5 [1,9; 7,1]	2,6 [-1,0; 6,1] 0,1551	0,15 [-0,06; 0,36]
Übelkeit und Erbrechen	192	181 (94,3)	1,7 [0,2; 3,1]	184	176 (95,7)	1,4 [-0,2; 2,9]	0,3 [-1,9; 2,4] 0,7945	0,03 [-0,18; 0,24]

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	LS Mean Difference ^e [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^f [95 %-KI]
Schmerzen	192	181 (94,3)	4,7 [2,1; 7,2]	184	176 (95,7)	2,0 [-0,8; 4,7]	2,7 [-1,0; 6,4] 0,1545	0,15 [-0,06; 0,36]
Dyspnoe	192	180 (93,8)	6,5 [4,2; 8,8]	184	176 (95,7)	4,0 [1,5; 6,5]	2,6 [-0,8; 5,9] 0,1325	0,16 [-0,05; 0,37]
Schlaflosigkeit	192	181 (94,3)	-5,9 [-8,6; -3,2]	184	176 (95,7)	-8,5 [-11,3; -5,6]	2,5 [-1,4; 6,5] 0,2024	0,13 [-0,07; 0,34]
Appetitverlust	192	181 (94,3)	0,5 [-1,9; 3,0]	184	176 (95,7)	1,4 [-1,3; 4,0]	-0,9 [-4,5; 2,8] 0,6406	-0,05 [-0,26; 0,16]
Verstopfung	192	181 (94,3)	0,7 [-1,7; 3,1]	184	175 (95,1)	-0,1 [-2,7; 2,4]	0,8 [-2,7; 4,3] 0,6414	0,05 [-0,16; 0,26]
Diarrhö	192	181 (94,3)	4,5 [2,8; 6,2]	184	176 (95,7)	2,5 [0,7; 4,4]	2,0 [-0,6; 4,5] 0,1307	0,16 [-0,05; 0,37]
Finanzielle Schwierigkeiten	192	180 (93,8)	1,8 [-0,5; 4,2]	184	176 (95,7)	-2,3 [-4,8; 0,2]	4,1 [0,7; 7,6] 0,0193	0,25 [0,04; 0,46]
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen								
Lymphödem	192	181 (94,3)	6,3 [3,9; 8,6]	184	172 (93,5)	5,0 [2,5; 7,5]	1,3 [-2,2; 4,7] 0,4669	0,08 [-0,13; 0,29]
Urologische Beschwerden	192	180 (93,8)	-0,3 [-2,2; 1,5]	184	172 (93,5)	-0,7 [-2,7; 1,3]	0,4 [-2,3; 3,1] 0,7903	0,03 [-0,18; 0,24]
Gastrointestinale Beschwerden	192	181 (94,3)	-0,5 [-1,8; 0,8]	184	171 (92,9)	-0,2 [-1,7; 1,2]	-0,3 [-2,3; 1,8] 0,7959	-0,03 [-0,24; 0,18]
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	192	178 (92,7)	7,1 [4,0; 10,2]	184	173 (94,0)	4,8 [1,5; 8,1]	2,3 [-2,2; 6,8] 0,3177	0,11 [-0,10; 0,32]
Sexuelle/Vaginale Probleme	192	32 (16,7)	4,8 [-1,3; 10,8]	184	36 (19,6)	3,5 [-3,0; 10,0]	1,3 [-7,4; 10,0] 0,7716	0,07 [-0,41; 0,54]
Rücken- und Beckenschmerzen	192	180 (93,8)	-0,6 [-3,3; 2,2]	184	171 (92,9)	-2,5 [-5,5; 0,5]	1,9 [-2,2; 6,1] 0,3579	0,10 [-0,11; 0,31]
Kribbel- / Taubheitsgefühl	192	181 (94,3)	31,5 [27,7; 35,3]	184	172 (93,5)	24,0 [20,0; 28,1]	7,5 [2,0; 13,0] 0,0078	0,28 [0,07; 0,49]

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	LS Mean Difference ^e [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^f [95 %-KI]
Muskulärer Schmerz	192	181 (94,3)	15,3 [12,4; 18,2]	184	172 (93,5)	10,7 [7,5; 13,8]	4,6 [0,4; 8,9] 0,0325	0,23 [0,02; 0,44]
Haarausfall	192	180 (93,8)	23,1 [20,0; 26,3]	184	172 (93,5)	21,4 [18,0; 24,7]	1,7 [-2,9; 6,4] 0,4562	0,08 [-0,13; 0,29]
Geschmacks- veränderung	192	181 (94,3)	13,8 [10,8; 16,7]	184	172 (93,5)	9,9 [6,7; 13,0]	3,9 [-0,4; 8,2] 0,0780	0,19 [-0,02; 0,40]
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Anzahl der Patientinnen, die in die Analyse eingingen d: Mittlere Änderung in Studienverlauf berechnet mittels MMRM e: Berechnet mittels MMRM. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen dar f: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1102, Tabelle 2.1802 und Tabelle 2.2502 (⁴⁸ GSK, 2024)								

EQ-5D-5L VAS

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

EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-EN24

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskalen „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ und „Muskulärer Schmerz“.

Da das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 bzw. -0,2 einschließt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen.

Auswertung über den Studienverlauf

EQ-5D-5L VAS

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

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	185	176
Mittelwert (SD)	75,8 (17,10)	76,1 (18,46)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)
Min, Max	25; 100	10; 100
Woche 4		
n ^b	175	171
Mittelwert (SD)	-0,1 (13,37)	2,1 (15,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 5,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-40; 45	-30; 70
Woche 7		
n ^b	168	163
Mittelwert (SD)	0,7 (14,83)	2,4 (13,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-6,5; 7,5)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-60; 50	-55; 50
Woche 10		
n ^b	165	155
Mittelwert (SD)	-0,7 (16,03)	1,1 (13,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 8,0)	0 (-5,0; 9,0)
Min, Max	-70; 53	-35; 50
Woche 13		
n ^b	155	148
Mittelwert (SD)	0,4 (16,14)	0,4 (18,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	0 (-8,8; 10,0)
Min, Max	-45; 50	-99; 90

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 16		
n ^b	151	148
Mittelwert (SD)	0,1 (17,88)	0,5 (17,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	0 (-9,5; 8,5)
Min, Max	-70; 55	-55; 55
Woche 19		
n ^b	153	148
Mittelwert (SD)	-2,4 (17,68)	1,8 (16,63)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 7,5)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-50; 40	-45; 70
Woche 25		
n ^b	136	131
Mittelwert (SD)	1,1 (17,78)	2,6 (18,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-55; 50	-80; 70
Woche 31		
n ^b	126	130
Mittelwert (SD)	0,8 (18,16)	4,1 (16,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-68; 50	-60; 70
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	3,4 (18,06)	2,5 (18,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 15,0)	5,0 (-8,0; 10,0)
Min, Max	-50; 55	-55; 60
Woche 43		
n ^b	106	105
Mittelwert (SD)	2,1 (16,91)	3,4 (16,63)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	1,0 (-2,0; 10,0)
Min, Max	-40; 50	-69; 60
Woche 49		
n ^b	90	82
Mittelwert (SD)	1,2 (17,67)	4,2 (18,97)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	0,5 (-2,0; 10,0)
Min, Max	-40; 50	-70; 70

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 55		
n ^b	91	82
Mittelwert (SD)	1,4 (18,87)	0,9 (19,62)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-70; 50	-70; 50
Woche 61		
n ^b	77	66
Mittelwert (SD)	2,2 (18,03)	4,7 (21,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-50; 50	-97; 70
Woche 67		
n ^b	81	72
Mittelwert (SD)	3,2 (18,51)	3,4 (15,51)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-50; 50	-30; 50
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	1,4 (17,98)	2,6 (17,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-50; 50	-55; 60
Woche 79		
n ^b	64	57
Mittelwert (SD)	1,3 (17,62)	3,1 (17,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 10,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-40; 55	-50; 65
Woche 85		
n ^b	67	58
Mittelwert (SD)	1,4 (16,14)	3,9 (18,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-50; 40	-45; 65
Woche 91		
n ^b	54	49
Mittelwert (SD)	1,4 (21,43)	5,6 (19,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-70; 50	-20; 75

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	1,5 (17,98)	4,7 (21,17)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	0 (-5,0; 15,0)
Min, Max	-58; 50	-60; 75
Woche 103		
n ^b	53	43
Mittelwert (SD)	3,9 (17,07)	7,2 (19,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-30; 50	-25; 75
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	3,6 (19,65)	7,2 (18,39)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	5,0 (-5,0; 15,0)
Min, Max	-70; 50	-20; 75
Woche 115		
n ^b	48	42
Mittelwert (SD)	4,0 (16,14)	4,6 (19,74)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 11,0)	2,5 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-30; 50	-30; 65
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	3,9 (15,48)	2,3 (17,19)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	0 (-10,0; 10,0)
Min, Max	-25; 45	-40; 50
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	3,7 (17,88)	7,5 (17,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 15,0)	5,0 (-5,0; 15,0)
Min, Max	-30; 50	-25; 50
Woche 133		
n ^b	45	43
Mittelwert (SD)	6,6 (17,55)	4,4 (17,35)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-1,0; 15,0)	0 (-10,0; 10,0)
Min, Max	-50; 50	-30; 47

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 139		
n ^b	44	36
Mittelwert (SD)	2,3 (19,42)	6,8 (20,82)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 12,5)	3,0 (-5,0; 16,0)
Min, Max	-51; 50	-25; 60
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	4,6 (16,31)	7,5 (21,03)
Median (Q1; Q3)	5,0 (-5,0; 15,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-25; 45	-20; 80
Woche 151		
n ^b	34	24
Mittelwert (SD)	1,7 (19,52)	8,0 (25,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 10,0)	4,5 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-58; 50	-40; 75
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	1,2 (16,14)	6,6 (16,89)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,0; 5,0)	5,0 (-5,0; 10,0)
Min, Max	-30; 50	-10; 48
Woche 163		
n ^b	21	18
Mittelwert (SD)	1,0 (16,90)	-6,6 (21,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 5,0)	0 (0; 10,0)
Min, Max	-25; 45	-30; 57
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	5,2 (20,40)	6,0 (10,18)
Median (Q1; Q3)	4,0 (-5,0; 15,0)	5,0 (1,0; 10,0)
Min, Max	-35; 50	-10; 30
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-4,2 (17,11)	3,0 (12,00)
Median (Q1; Q3)	-5,0 (-15,0; 5,0)	0 (-10,0; 8,0)
Min, Max	-30; 30	-10; 30

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-3,9 (26,55)	6,4 (12,92)
Median (Q1; Q3)	-10,0 (-15,0; 15,0)	5,0 (0,5; 7,5)
Min, Max	-50; 40	-10; 35
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-6,0 (29,03)	-2,5 (10,61)
Median (Q1; Q3)	-20,0 (-25,0; 5,0)	-2,5 (-10,0; 5,0)
Min, Max	-30; 40	-10; 5
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	15,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	15,0 (15,0; 15,0)	
Min, Max	15; 15	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		20,0 (-)
Median (Q1; Q3)		20,0 (20,0; 20,0)
Min, Max		20; 20
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		10,0 (-)
Median (Q1; Q3)		10 (10,0; 10,0)
Min, Max		10; 10
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	174
Mittelwert (SD)	-18,1 (20,15)	-16,1 (20,86)
Median (Q1; Q3)	-15,0 (-30,0; -5,0)	-15,0 (-30,0; 0)
Min, Max	-70; 45	-99; 55
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	174
Mittelwert (SD)	10,5 (14,97)	12,0 (15,71)
Median (Q1; Q3)	10,0 (0; 19,5)	10,0 (0; 18,0)
Min, Max	-30; 55	-15; 90

Studie: 213361 (RUBY) EQ-5D-5L VAS	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.2402 (⁴⁸ GSK, 2024)		

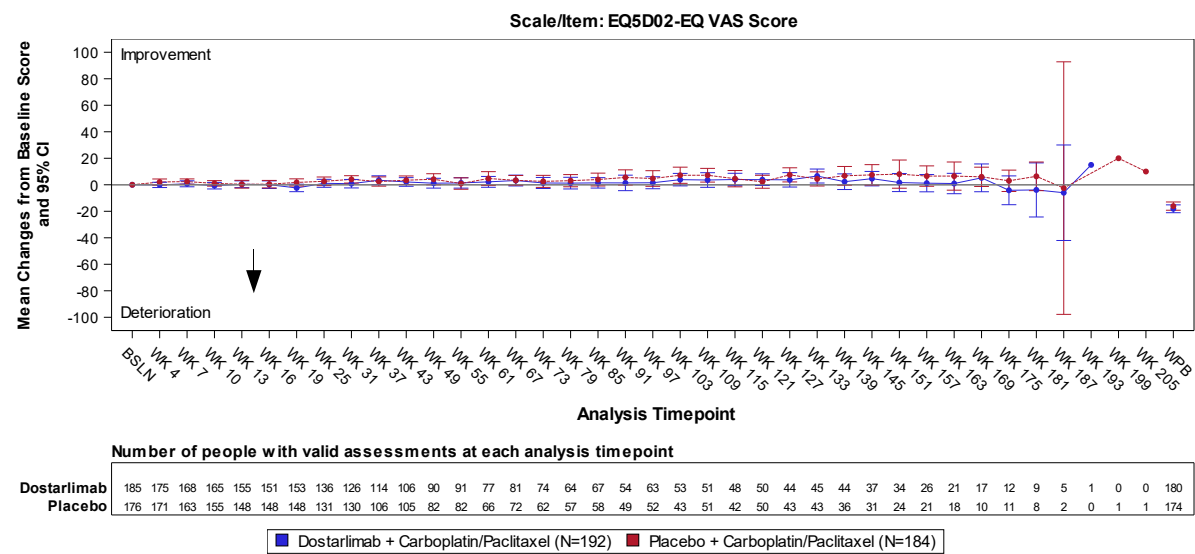


Abbildung 4-47: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-36 und Abbildung 4-47 zeigen, dass die Werte des EQ-5D-5L-VAS-Scores sowohl bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, als auch bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, überwiegend um den Ausgangswert schwankten, bis im späteren Verlauf eine minimale Verbesserung beobachtet werden kann. Aufgrund der abnehmenden Patientenzahl ist zum Ende des Beobachtungszeitraums von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

EORTC QLQ-C30*Symptomskala: Erschöpfung*

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	29,9 (21,26)	28,5 (22,17)
Median (Q1; Q3)	33,0 (11,0; 44,0)	22,0 (11,0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	4,8 (19,73)	3,0 (19,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 12,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-45; 67	-56; 56
Woche 7		
n ^b	169	163
Mittelwert (SD)	6,0 (21,03)	3,7 (21,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,0)	0 (-11,0; 12,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 10		
n ^b	166	155
Mittelwert (SD)	9,4 (24,01)	5,9 (25,68)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 22,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-89; 67	-56; 89
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	10,0 (26,01)	7,8 (24,98)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 22,0)	-11,0 (0; 22,0)
Min, Max	-67; 78	-67; 89
Woche 16		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	12,7 (28,61)	10,1 (24,90)
Median (Q1; Q3)	11,0 (-5,5; 33,0)	11,0 (0; 23,0)
Min, Max	-67; 89	-67; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 19		
n ^b	153	149
Mittelwert (SD)	11,6 (27,21)	8,7 (26,47)
Median (Q1; Q3)	11,0 (-11,0; 33,0)	11,0 (0; 22,0)
Min, Max	-67; 89	-56; 100
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	4,4 (24,68)	0,6 (23,76)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 22,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 31		
n ^b	126	131
Mittelwert (SD)	1,9 (26,16)	2,0 (20,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-78; 89	-56; 67
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	-2,3 (25,02)	1,3 (23,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-12,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-89; 100	-67; 78
Woche 43		
n ^b	104	106
Mittelwert (SD)	-0,4 (21,36)	0,1 (21,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 56
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	0,1 (21,69)	-0,9 (21,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 45
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	0,7 (22,65)	4,1 (21,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-78; 67	-56; 78

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-1,1 (23,78)	-0,1 (22,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 56	-78; 56
Woche 67		
n ^b	79	72
Mittelwert (SD)	2,6 (24,20)	3,1 (21,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-78; 67	-56; 56
Woche 73		
n ^b	73	62
Mittelwert (SD)	1,7 (24,17)	5,6 (23,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-67; 67	-56; 78
Woche 79		
n ^b	64	57
Mittelwert (SD)	-1,1 (22,63)	3,9 (24,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-78; 67	-78; 67
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-0,9 (24,43)	1,4 (22,39)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-56; 78	-78; 45
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	0,1 (23,12)	4,1 (27,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-67; 56	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	1,6 (26,38)	1,8 (22,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-67; 78	-78; 56

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-2,3 (24,68)	-0,3 (20,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-56; 56
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	2,5 (29,68)	2,0 (22,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 22,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 89	-67; 56
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	1,4 (23,81)	5,1 (23,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 22,0)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-67; 56	-56; 67
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	2,6 (24,08)	8,6 (27,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	11,0 (-5,0; 23,0)
Min, Max	-56; 56	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	-5,1 (22,47)	3,0 (26,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,0; 5,5)	0 (-11,0; 22,0)
Min, Max	-67; 34	-67; 78
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-1,1 (22,45)	4,5 (25,53)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 45	-67; 78
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,4 (27,48)	7,2 (26,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 22,0)	0 (-5,5; 11,0)
Min, Max	-67; 56	-67; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	4,4 (26,87)	0,9 (22,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 22,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-56; 78	-78; 67
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-0,5 (24,56)	2,9 (22,51)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-4,1; 11,0)
Min, Max	-56; 56	-67; 45
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	8,8 (28,14)	-0,5 (18,01)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 22,7)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-67; 67	-56; 22
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	2,8 (25,29)	-1,4 (29,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-44; 67	-78; 44
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	7,9 (28,22)	-2,5 (15,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,0)	0 (-11,0; 11,0)
Min, Max	-44; 67	-33; 22
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	13,9 (24,74)	-4,0 (16,52)
Median (Q1; Q3)	11,0 (-5,5; 27,5)	0 (-11,0; 0)
Min, Max	-22; 56	-44; 22
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	21,2 (32,73)	4,1 (5,69)
Median (Q1; Q3)	22,0 (0; 45,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-33; 67	0; 11

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	20,4 (26,75)	5,5 (7,78)
Median (Q1; Q3)	23,0 (0; 34,0)	5,5 (0; 11,0)
Min, Max	-11; 56	0; 11
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-11,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-11,0; -11,0)	
Min, Max	-11; -11	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		11,0 (-)
Median (Q1; Q3)		11,0 (11,0; 11,0)
Min, Max		11; 11
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-13,5 (21,02)	-13,7 (19,67)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-22,0; 0)	-11,0 (-22,0; 0)
Min, Max	-89; 67	-78; 56
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	34,5 (24,20)	30,7 (25,47)
Median (Q1; Q3)	33,0 (16,0; 56,0)	33,0 (11,0; 45,0)
Min, Max	-23; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

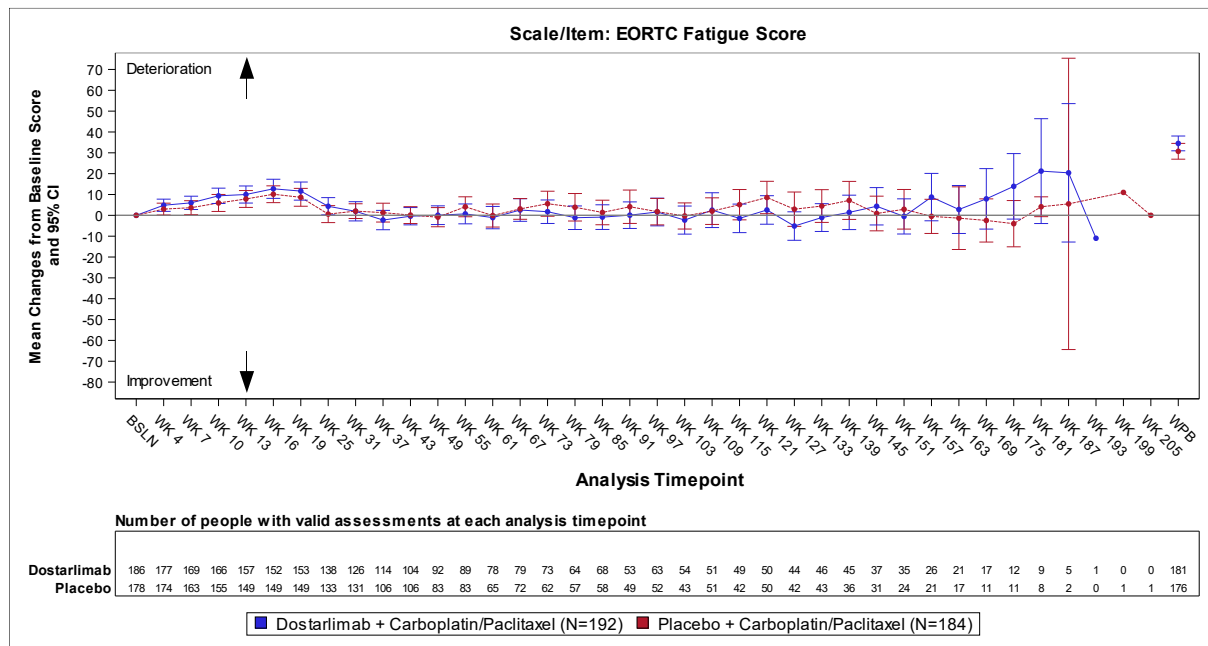


Abbildung 4-48: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Erschöpfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37 und Abbildung 4-48 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Erschöpfung“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, nach einer geringfügigen Verschlechterung zu Studienbeginn im weiteren Studienverlauf um den Ausgangswert schwankten. Ab Woche 163 zeigte sich tendenziell eine leichte Verschlechterung der Werte bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm, wobei insgesamt aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen ist.

Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	6,8 (12,69)	8,1 (17,10)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	0; 67	0; 100
Woche 4		
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	3,3 (14,98)	1,9 (19,21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 67	-83; 83
Woche 7		
n ^b	168	164
Mittelwert (SD)	2,8 (15,46)	-0,7 (15,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 83	-50; 50
Woche 10		
n ^b	166	155
Mittelwert (SD)	2,3 (18,15)	-0,5 (16,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 100	-67; 67
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	1,2 (16,41)	1,6 (16,93)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 59	-66; 100
Woche 16		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	2,4 (17,74)	1,4 (16,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-66; 50
Woche 19		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	1,6 (16,30)	-2,0 (16,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 67	-83; 42
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-0,9 (16,00)	-1,9 (18,40)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 83	-83; 100
Woche 31		
n ^b	127	130
Mittelwert (SD)	0 (15,17)	-1,8 (16,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 67	-66; 100
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	-0,3 (14,88)	0,7 (16,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 83	-33; 100
Woche 43		
n ^b	104	106
Mittelwert (SD)	-0,8 (13,86)	-0,6 (16,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-66; 100
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	1,3 (19,06)	-2,2 (12,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 50
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	-1,3 (13,87)	0,4 (16,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 50	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-2,6 (9,37)	0,5 (17,88)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 17	-33; 67
Woche 67		
n ^b	79	72
Mittelwert (SD)	3,4 (12,39)	-1,1 (13,84)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 17	-33; 33
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	-0,7 (11,23)	1,6 (18,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 67
Woche 79		
n ^b	64	57
Mittelwert (SD)	-0,3 (11,77)	1,2 (19,91)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 100
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-2,2 (11,86)	-0,9 (15,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-33; 50
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	2,8 (15,26)	-1,4 (13,08)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-1,0 (14,09)	-1,0 (14,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 67	-33; 67
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	4,5 (15,60)	-1,2 (15,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 50
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	1,6 (15,75)	0,3 (14,39)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 66	-33; 33
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	4,1 (18,79)	-4,0 (12,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	0,7 (9,62)	-1,0 (15,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 33	-33; 50
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	0,4 (10,54)	-1,6 (12,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-0,7 (10,00)	-0,4 (14,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 17	-33; 50
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,5 (14,68)	-1,0 (13,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	-33; 33
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-0,9 (10,47)	-2,2 (13,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	2,4 (16,27)	-1,7 (13,87)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 50	-33; 33
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-2,8 (7,82)	5,1 (20,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 17	-17; 50
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	2,4 (15,32)	-1,0 (13,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 50	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-2,0 (16,63)	4,6 (19,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 34	-33; 50
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	2,7 (17,19)	-4,5 (10,73)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 8,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 33	-33; 0
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-1,9 (22,73)	-2,1 (6,01)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 33	-17; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	6,6 (19,03)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 33	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-17,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-17,0 (-17,0; -17,0)
Min, Max		-17; -17
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-5,3 (12,66)	-6,6 (17,41)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 50	-83; 83
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	24,0 (24,77)	19,5 (24,43)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	17,0 (0; 33,0)
Min, Max	-17; 100	-83; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

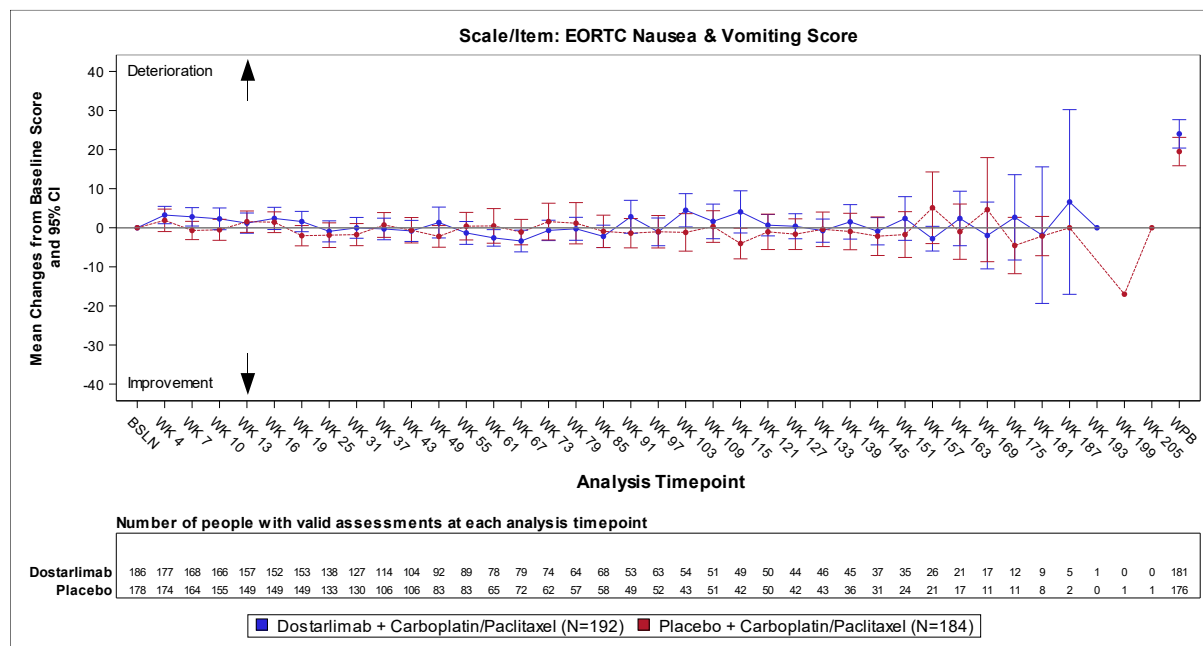


Abbildung 4-49: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-38 und Abbildung 4-49 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 sowohl bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, als auch bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um den Ausgangswert schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Schmerzen

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	26,9 (24,38)	22,7 (25,54)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	17,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	-3,8 (22,43)	-1,6 (23,71)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 67	-83; 67
Woche 7		
n ^b	169	165
Mittelwert (SD)	-5,0 (26,14)	-5,7 (25,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-83; 67
Woche 10		
n ^b	166	156
Mittelwert (SD)	-6,2 (26,84)	-1,4 (24,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-100; 83	-67; 67
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	-4,0 (27,47)	-2,0 (23,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,5)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-100; 83	-83; 83
Woche 16		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	-1,9 (29,87)	-0,1 (27,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-100; 83	-100; 67
Woche 19		
n ^b	153	150
Mittelwert (SD)	0,3 (31,38)	-0,4 (26,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 83
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-0,3 (31,03)	-0,7 (23,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-83; 100	-67; 67
Woche 31		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	127	132
Mittelwert (SD)	0,5 (29,10)	1,4 (26,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-100; 83
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	-2,1 (31,79)	3,1 (25,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-100; 66
Woche 43		
n ^b	105	106
Mittelwert (SD)	-2,9 (25,18)	1,0 (21,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 83
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	1,6 (29,34)	0,4 (23,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-83; 83	-100; 83
Woche 55		
n ^b	90	83
Mittelwert (SD)	-1,2 (30,34)	3,1 (24,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	1,4 (29,47)	0,7 (20,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 66
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	1,6 (27,13)	2,8 (23,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 67
Woche 73		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	1,7 (31,04)	8,1 (24,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-67; 67
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	0 (28,37)	-1,8 (23,28)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-83; 66	-67; 67
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	2,0 (31,54)	5,4 (25,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-83; 67
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	0,9 (30,86)	-0,2 (24,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	2,2 (32,71)	5,5 (24,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 75	-67; 83
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	1,2 (28,70)	3,5 (20,65)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-50; 50
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-2,6 (33,56)	2,0 (23,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 50
Woche 115		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	-1,7 (26,40)	6,7 (23,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 50
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-3,4 (27,74)	5,6 (25,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	-3,3 (29,46)	5,0 (23,16)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 66	-67; 50
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-3,7 (27,54)	-3,5 (19,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-83; 66	-50; 33
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,5 (32,13)	13,9 (27,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-83; 83	-50; 83
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-1,9 (31,56)	1,4 (22,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-50; 50
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	1,8 (31,24)	9,8 (24,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-33; 100
Woche 157		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	8,7 (30,61)	5,5 (25,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 66	-50; 50
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	0,4 (28,18)	4,0 (18,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 50	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	5,4 (39,09)	9,0 (21,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	16,0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 67	-33; 33
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	9,7 (25,09)	-3,1 (23,25)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-33; 67	-50; 33
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	9,3 (41,63)	2,0 (10,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 8,0)
Min, Max	-33; 83	-17; 17
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	26,8 (38,62)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 67,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 67	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-17,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-17,0 (-17,0; -17,0)
Min, Max		-17; -17
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-20,7 (22,35)	-15,6 (22,61)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; 0)	-16,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 67
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	29,3 (29,41)	27,7 (31,57)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 50,0)	33,0 (0; 50,0)
Min, Max	-34; 100	-83; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

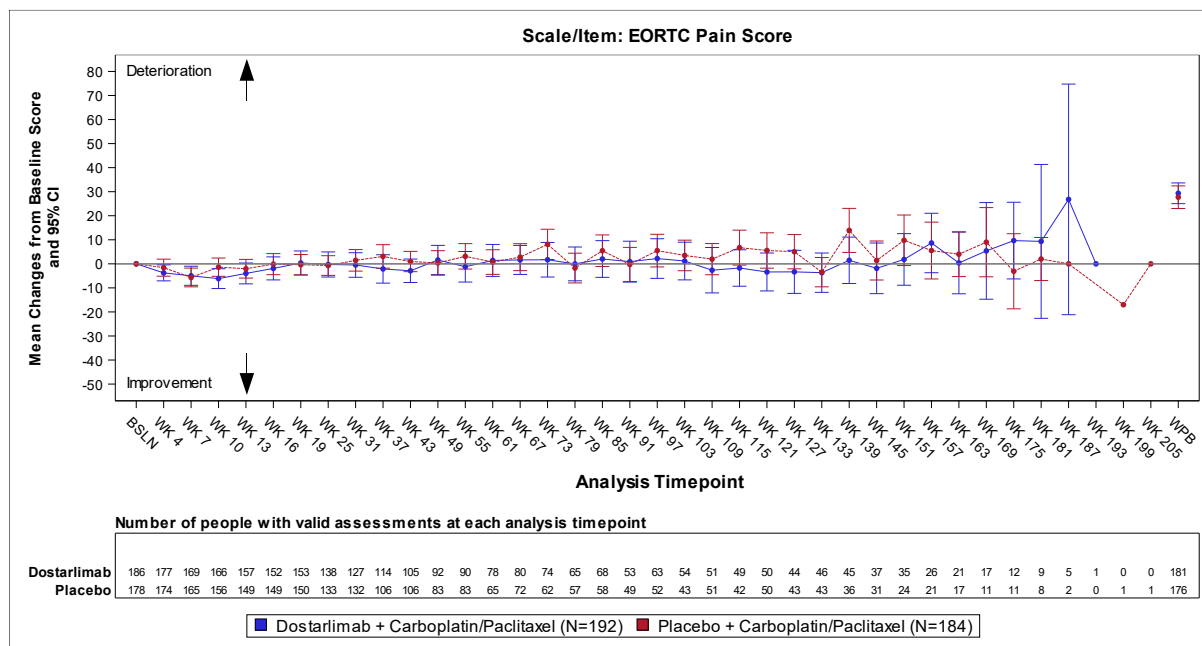


Abbildung 4-50: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-39 und Abbildung 4-50 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 sowohl bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, als auch bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um den Ausgangswert schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Dyspnoe

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	183	178
Mittelwert (SD)	14,1 (22,41)	11,9 (23,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	176	174
Mittelwert (SD)	4,0 (20,44)	2,1 (20,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 67
Woche 7		
n ^b	168	164
Mittelwert (SD)	6,7 (24,78)	4,4 (25,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 10		
n ^b	165	154
Mittelwert (SD)	5,9 (27,25)	5,2 (24,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 13		
n ^b	157	147
Mittelwert (SD)	6,9 (29,47)	8,2 (27,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	151	148
Mittelwert (SD)	7,4 (27,94)	10,3 (29,56)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 19		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	7,4 (27,47)	8,8 (29,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 25		
n ^b	137	133
Mittelwert (SD)	3,5 (24,16)	5,3 (26,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 31		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	125	131
Mittelwert (SD)	4,5 (26,77)	5,3 (23,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-100; 100	-84; 67
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	0,3 (23,22)	4,5 (24,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 43		
n ^b	103	106
Mittelwert (SD)	2,6 (24,47)	4,4 (22,53)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	2,9 (26,38)	2,8 (23,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	3,3 (19,43)	1,8 (20,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
Woche 61		
n ^b	77	65
Mittelwert (SD)	2,8 (24,31)	4,6 (21,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	5,0 (25,42)	2,7 (19,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 73		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	72	62
Mittelwert (SD)	4,2 (24,35)	7,0 (23,45)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	6,2 (22,68)	1,7 (21,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-67; 67
Woche 85		
n ^b	66	58
Mittelwert (SD)	4,1 (25,16)	3,4 (23,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 100
Woche 91		
n ^b	53	48
Mittelwert (SD)	7,6 (27,41)	0 (19,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 97		
n ^b	62	52
Mittelwert (SD)	3,5 (25,69)	0 (18,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	7,4 (28,70)	-2,3 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 33
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	5,9 (21,82)	1,3 (20,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
Woche 115		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	48	42
Mittelwert (SD)	14,6 (24,73)	7,1 (27,10)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 67
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	8,8 (22,27)	3,3 (24,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	5,3 (22,61)	3,2 (31,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	2,9 (21,90)	0 (21,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	6,6 (24,14)	1,9 (25,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-34; 67
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	12,6 (24,08)	6,4 (15,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
Woche 151		
n ^b	34	24
Mittelwert (SD)	4,8 (20,33)	9,4 (23,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-34; 67	-33; 67
Woche 157		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	6,8 (17,09)	4,8 (15,87)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 44	-33; 34
Woche 163		
n ^b	20	17
Mittelwert (SD)	8,3 (14,66)	3,9 (19,90)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	-33; 34
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	7,8 (18,87)	3,1 (17,97)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	-33; 34
Woche 175		
n ^b	11	11
Mittelwert (SD)	18,1 (17,32)	-3,0 (9,95)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 34	-33; 0
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	11,0 (29,01)	0 (17,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-33; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	13,2 (29,52)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	-9,9 (19,51)	-8,3 (20,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	32,6 (30,97)	30,9 (31,95)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

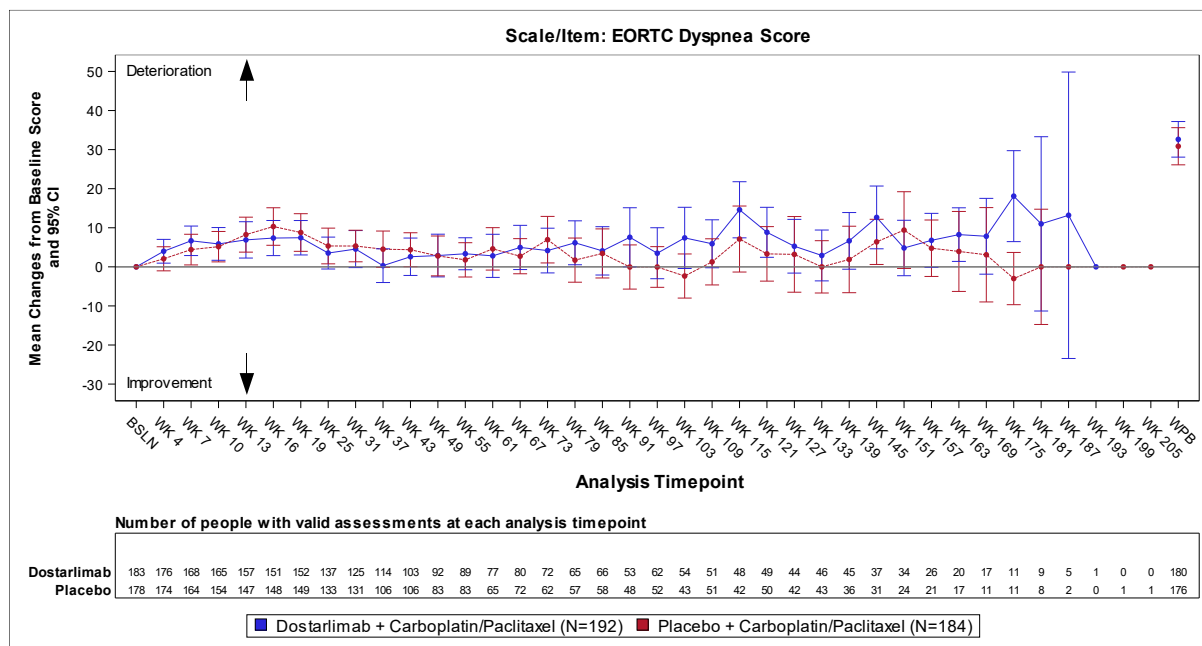


Abbildung 4-51: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Dyspnoe“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-40 und Abbildung 4-51 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, initial eine Verschlechterung aufwiesen. Bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, zeigte sich im weiteren Studienverlauf weiterhin eine konstante Verschlechterung, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, die Werte um das Ausgangsniveau schwankten, bis aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen ist.

Symptomskala: Schlaflosigkeit

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	32,3 (28,94)	30,2 (28,46)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	175	174
Mittelwert (SD)	-3,5 (28,52)	-2,7 (30,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
Woche 7		
n ^b	168	163
Mittelwert (SD)	-6,3 (28,70)	-6,1 (29,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 10		
n ^b	166	155
Mittelwert (SD)	-4,4 (30,45)	-5,8 (32,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	-4,0 (34,91)	-5,3 (30,25)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	-5,6 (29,76)	-1,7 (32,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 19		
n ^b	153	149
Mittelwert (SD)	-8,5 (30,39)	-6,1 (29,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 25		
n ^b	138	132
Mittelwert (SD)	-6,4 (30,14)	-7,2 (29,16)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
Woche 31		
n ^b	126	129
Mittelwert (SD)	-6,6 (33,74)	-7,1 (30,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 37		
n ^b	114	106
Mittelwert (SD)	-8,7 (32,32)	-11,2 (30,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
Woche 43		
n ^b	104	106
Mittelwert (SD)	-13,0 (27,18)	-6,1 (32,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 100
Woche 49		
n ^b	91	83
Mittelwert (SD)	-4,4 (34,20)	-8,9 (26,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	-12,4 (29,12)	-6,8 (28,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-11,3 (32,96)	-12,8 (26,16)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 67		
n ^b	79	72
Mittelwert (SD)	-8,9 (27,69)	-7,4 (28,14)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 67
Woche 73		
n ^b	72	62
Mittelwert (SD)	-11,3 (28,56)	-8,6 (26,25)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 79		
n ^b	64	57
Mittelwert (SD)	-14,0 (30,20)	-8,1 (24,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-15,0 (32,03)	-8,6 (32,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	-11,3 (29,96)	-4,4 (28,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-8,2 (27,67)	-8,3 (27,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-17,0 (30,14)	-11,6 (21,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-67; 33
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-11,8 (33,89)	-7,2 (27,69)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	-10,9 (34,29)	-8,0 (32,76)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	-13,6 (30,42)	-5,6 (30,08)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	-21,2 (27,99)	-6,4 (26,83)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 34
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-10,2 (28,87)	-6,9 (24,68)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-11,2 (31,85)	-12,0 (21,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 33
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-13,5 (33,86)	-10,7 (21,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 33
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-6,7 (30,04)	-7,0 (29,48)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-16,6 (30,28)	-17,4 (22,72)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 0)	-33,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-14,4 (28,58)	-15,6 (26,56)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	-33,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-12,8 (37,12)	-21,0 (22,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	-33,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-34; 34
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-2,8 (33,23)	-9,1 (21,45)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,5)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-34; 67	-34; 33
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	0 (50,25)	-8,4 (29,53)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-34,0; 34,0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	6,8 (43,76)	-50,0 (24,04)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 34,0)	-50,0 (-67,0; -33,0)
Min, Max	-34; 67	-67; -33
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-67,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-67,0 (-67,0; -67,0)
Min, Max		-67; -67
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-23,9 (28,65)	-23,8 (27,61)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; 0)	-33,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	23,8 (33,17)	22,4 (33,63)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

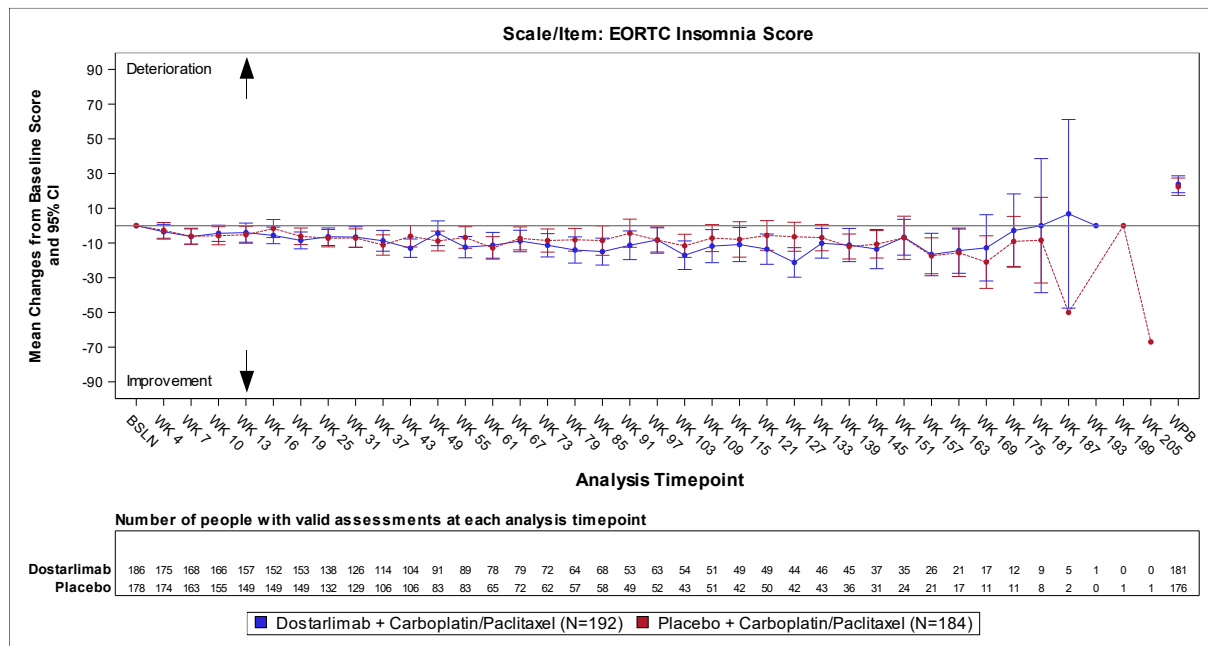


Abbildung 4-52: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-41 und Abbildung 4-52 zeigen, dass sich die Werte der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, im gesamten Studienverlauf kontinuierlich verbesserten, bis aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen ist.

Symptomskala: Appetitverlust

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	185	178
Mittelwert (SD)	17,2 (23,56)	17,2 (24,36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	176	174
Mittelwert (SD)	1,5 (25,85)	-1,1 (23,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 7		
n ^b	168	164
Mittelwert (SD)	1,0 (26,87)	-1,1 (25,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 10		
n ^b	165	155
Mittelwert (SD)	1,0 (30,17)	-0,7 (28,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	-3,1 (29,56)	1,5 (30,15)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	-2,5 (30,35)	0,2 (28,84)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 19		
n ^b	153	149
Mittelwert (SD)	1,3 (31,07)	-2,0 (27,52)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-3,6 (29,21)	-3,0 (29,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 31		
n ^b	126	130
Mittelwert (SD)	-1,7 (32,21)	-3,8 (28,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 37		
n ^b	114	105
Mittelwert (SD)	-7,4 (24,73)	-5,4 (24,57)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 43		
n ^b	104	106
Mittelwert (SD)	-7,6 (26,34)	-3,3 (25,19)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	-3,1 (27,97)	-6,0 (21,54)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 34
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	-8,0 (24,56)	1,2 (27,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-5,9 (26,66)	-4,1 (26,63)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 67		
n ^b	79	72
Mittelwert (SD)	-10,1 (25,73)	3,7 (27,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 67	-33; 100
Woche 73		
n ^b	73	62
Mittelwert (SD)	-5,0 (26,95)	-1,5 (28,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 79		
n ^b	64	57
Mittelwert (SD)	-6,7 (24,52)	-1,1 (26,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-8,3 (23,89)	-1,1 (24,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	-9,4 (24,66)	-3,4 (21,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-5,0 (28,88)	-3,2 (23,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-4,6 (22,89)	-7,7 (21,58)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 34
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-5,2 (23,36)	-3,2 (21,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-34; 67	-34; 67
Woche 115		
n ^b	48	42
Mittelwert (SD)	-6,9 (27,37)	-1,5 (26,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-5,9 (29,02)	-0,6 (23,71)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	-10,5 (21,17)	-3,9 (23,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-10,1 (23,06)	2,4 (26,56)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-33; 100
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-5,2 (29,12)	1,9 (25,21)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-6,2 (25,75)	-1,1 (26,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-6,6 (29,94)	-3,1 (25,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-7,2 (27,27)	7,1 (20,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	-33; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-9,4 (30,00)	-3,9 (16,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	4,0 (37,01)	-3,0 (17,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 33
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-10,9 (25,85)	-3,0 (17,80)
Median (Q1; Q3)	-16,5 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-33; 33
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	14,9 (33,96)	12,4 (17,08)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 67	0; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	0 (33,00)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-33; -33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max		33; 33
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-13,9 (22,45)	-13,8 (24,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 67
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	32,1 (34,56)	31,3 (34,97)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-34; 100	-100; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

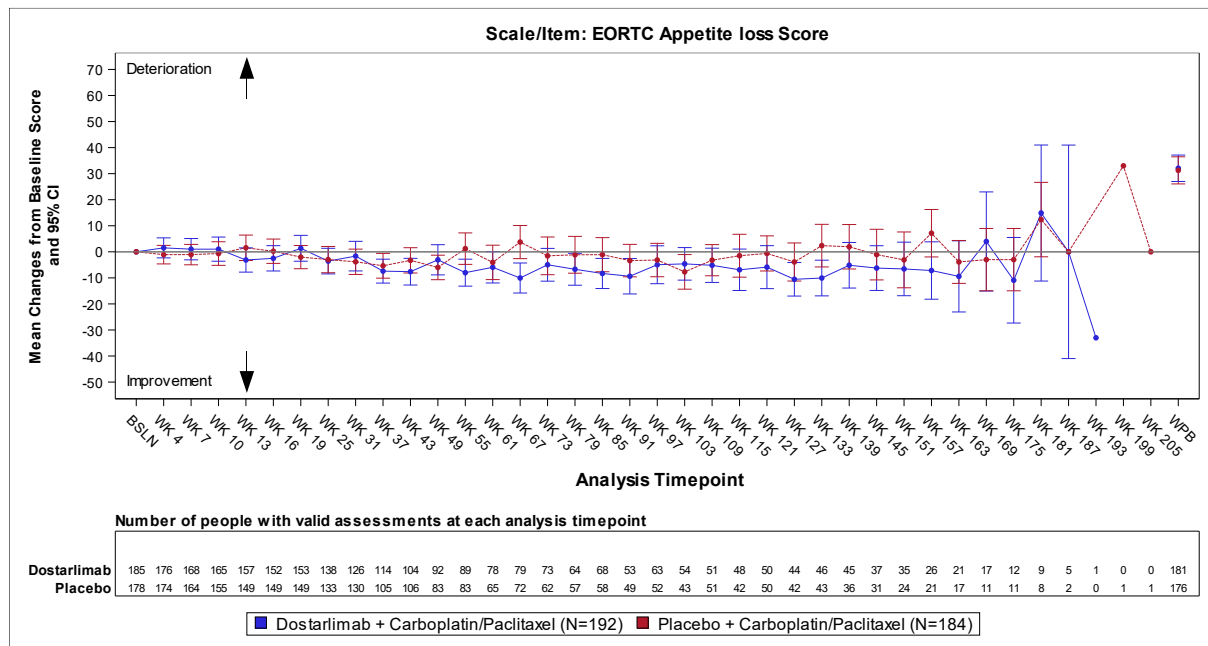


Abbildung 4-53: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Appetitverlust“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-42 und Abbildung 4-53 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, tendenziell eine Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, die Werte im gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Verstopfung

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

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	177
Mittelwert (SD)	14,1 (24,19)	13,3 (21,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 4		
n ^b	176	173
Mittelwert (SD)	7,7 (28,19)	5,7 (26,48)
Median (Q1; Q3)	0 (33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 7		
n ^b	168	163
Mittelwert (SD)	8,3 (32,38)	5,1 (27,36)
Median (Q1; Q3)	0 (33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 10		
n ^b	166	154
Mittelwert (SD)	4,6 (30,87)	3,2 (29,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 13		
n ^b	157	148
Mittelwert (SD)	3,9 (29,83)	3,1 (27,88)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 16		
n ^b	152	148
Mittelwert (SD)	3,9 (29,97)	2,9 (27,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 19		
n ^b	153	148
Mittelwert (SD)	2,4 (30,91)	-2,0 (25,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 25		
n ^b	138	131
Mittelwert (SD)	-2,9 (24,96)	-1,0 (28,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 31		
n ^b	126	129
Mittelwert (SD)	-1,4 (27,06)	-3,4 (23,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	0; 100
Woche 37		
n ^b	114	105
Mittelwert (SD)	-1,6 (25,08)	-2,0 (24,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 43		
n ^b	104	104
Mittelwert (SD)	-4,5 (28,20)	-2,4 (26,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100
Woche 49		
n ^b	92	82
Mittelwert (SD)	-1,8 (28,93)	-4,9 (19,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 34
Woche 55		
n ^b	88	81
Mittelwert (SD)	-4,9 (28,39)	-2,5 (25,13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	64
Mittelwert (SD)	-4,3 (29,59)	-4,1 (23,36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 67		
n ^b	79	71
Mittelwert (SD)	-5,5 (28,43)	-0,5 (24,88)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 73		
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	-4,9 (30,04)	-2,2 (19,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Woche 79		
n ^b	64	56
Mittelwert (SD)	-5,7 (28,84)	-1,2 (27,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100
Woche 85		
n ^b	68	57
Mittelwert (SD)	-9,6 (28,44)	-2,3 (23,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 67
Woche 91		
n ^b	53	48
Mittelwert (SD)	-5,0 (30,97)	0,3 (23,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	51
Mittelwert (SD)	-4,0 (36,02)	-4,6 (21,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	41
Mittelwert (SD)	-4,0 (32,57)	-5,7 (19,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 33
Woche 109		
n ^b	51	50
Mittelwert (SD)	-7,9 (31,03)	-4,0 (17,32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 33

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 115		
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	-8,2 (28,47)	0,9 (24,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 121		
n ^b	50	49
Mittelwert (SD)	-4,7 (27,83)	-2,4 (24,97)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	-8,3 (27,96)	-4,0 (21,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	-5,8 (30,12)	-4,8 (18,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 33
Woche 139		
n ^b	45	35
Mittelwert (SD)	-6,7 (26,22)	1,9 (22,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-34; 67
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	-5,4 (24,17)	-2,8 (18,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 33
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-5,7 (26,09)	-1,3 (24,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-33; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-5,5 (30,65)	-4,8 (19,08)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-67; 33
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-7,1 (29,14)	-3,9 (16,27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-34; 34
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-13,5 (35,49)	-6,0 (29,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-8,3 (25,09)	6,1 (20,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	0; 67
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-3,6 (30,91)	-4,1 (21,15)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	13,4 (37,98)	-16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	-16,5 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-33,0 (-33,0; -33,0)
Min, Max		-33; -33
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	175
Mittelwert (SD)	-11,4 (25,43)	-10,4 (23,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	175
Mittelwert (SD)	33,7 (30,71)	28,4 (31,86)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

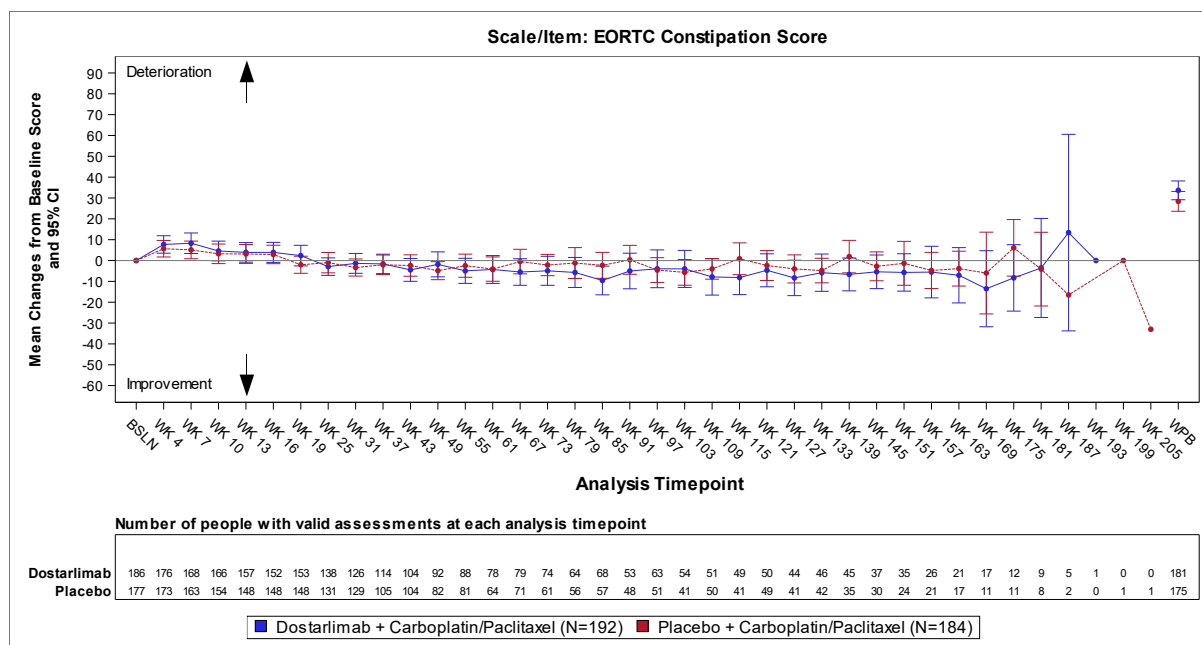


Abbildung 4-54: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Verstopfung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-43 und Abbildung 4-54 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, nach einer anfänglichen geringfügigen Verschlechterung eine geringfügige Verbesserung über den gesamten Beobachtungszeitraum aufwiesen. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, waren diese Tendenzen ebenfalls beobachtbar, allerdings war die Effektstärke geringer ausgeprägt. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Diarrhö

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	7,7 (16,75)	6,7 (14,68)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 67
Woche 4		
n ^b	177	173
Mittelwert (SD)	5,3 (21,21)	1,2 (16,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 7		
n ^b	169	165
Mittelwert (SD)	0,7 (18,83)	1,4 (20,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 10		
n ^b	166	156
Mittelwert (SD)	0,5 (19,71)	1,1 (19,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	1,7 (21,51)	3,0 (19,87)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 16		
n ^b	152	148
Mittelwert (SD)	1,5 (18,87)	2,0 (18,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 19		
n ^b	153	150
Mittelwert (SD)	1,8 (18,13)	1,8 (18,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 25		
n ^b	138	132
Mittelwert (SD)	0,7 (18,46)	2,8 (20,14)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 31		
n ^b	126	132
Mittelwert (SD)	-1,2 (21,24)	1,6 (17,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	-34; 67
Woche 37		
n ^b	112	107
Mittelwert (SD)	-2,4 (18,22)	1,7 (20,65)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 43		
n ^b	105	105
Mittelwert (SD)	2,5 (22,48)	0,2 (22,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 49		
n ^b	91	82
Mittelwert (SD)	-0,5 (21,08)	4,9 (22,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 55		
n ^b	90	82
Mittelwert (SD)	2,2 (22,77)	-0,8 (19,53)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	0 (17,76)	4,1 (25,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 100
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	1,7 (20,35)	0 (16,76)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 73		
n ^b	73	62
Mittelwert (SD)	0 (18,29)	2,5 (21,26)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	1,5 (22,30)	-1,7 (14,52)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 33
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	1,5 (23,30)	2,3 (17,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 34
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	8,2 (26,03)	2,7 (23,32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 97		
n ^b	62	52
Mittelwert (SD)	7,3 (25,62)	-0,6 (13,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	4,3 (20,16)	1,6 (22,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	3,9 (19,41)	-0,6 (18,10)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 34
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	0 (19,13)	1,6 (20,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	7,3 (24,48)	-1,3 (21,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	6,0 (16,34)	0,8 (19,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 67
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	6,5 (20,56)	3,9 (21,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 139		
n ^b	44	36
Mittelwert (SD)	0,8 (16,67)	2,8 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 34
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	8,9 (22,98)	4,3 (14,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	5,7 (29,68)	4,5 (20,95)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	1,3 (21,97)	4,7 (19,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	4,8 (21,75)	0 (11,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	5,9 (29,39)	12,2 (26,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	13,8 (29,97)	3,1 (10,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 34
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	3,7 (19,83)	4,1 (11,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	26,8 (28,03)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 67	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-6,8 (14,71)	-5,6 (13,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 0	-67; 33
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	29,6 (30,85)	27,8 (33,47)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

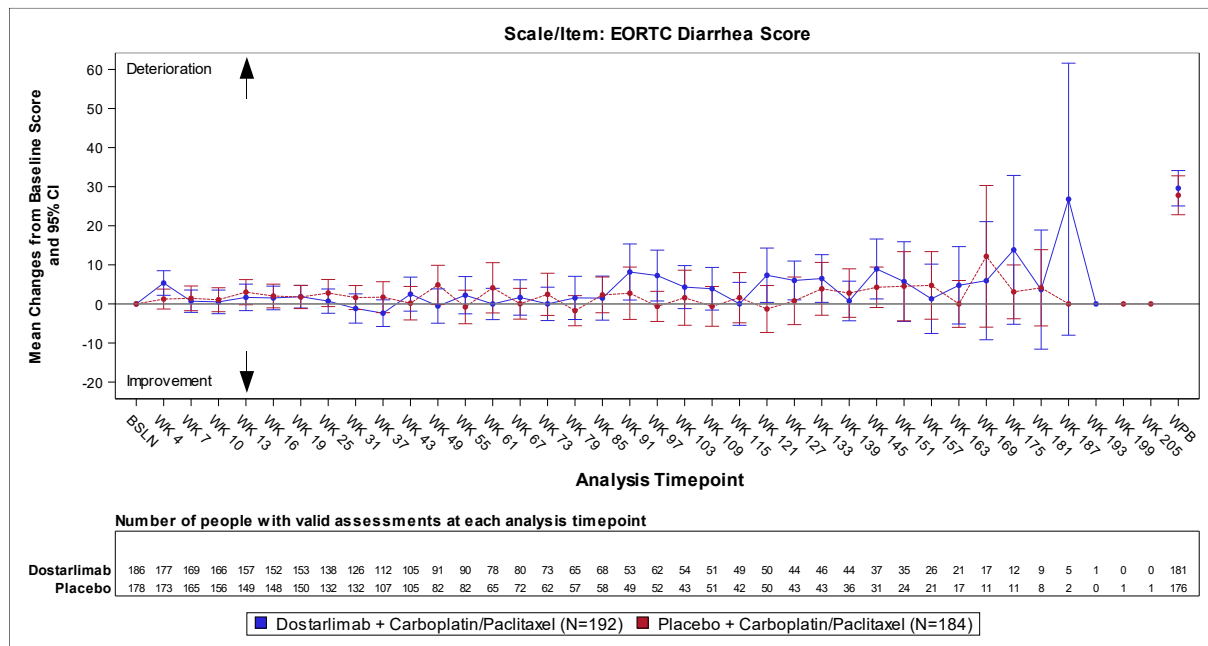


Abbildung 4-55: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Diarrhö“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-44 und Abbildung 4-55 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, zunächst um das Ausgangsniveau schwankten. Bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, kam es ab Woche 91 tendenziell zu einer geringfügigen Verschlechterung der Werte. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, war ab Woche 133 ebenfalls eine Verschlechterung beobachtbar, wobei die Effektstärke geringer ausgeprägt war. In beiden Studienarmen ist zum Ende des Beobachtungszeitraumes aufgrund der abnehmenden Patientenzahl von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	185	178
Mittelwert (SD)	15,3 (25,05)	15,3 (27,00)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	175	174
Mittelwert (SD)	1,0 (19,04)	-1,7 (21,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 7		
n ^b	168	164
Mittelwert (SD)	-0,8 (18,93)	-4,3 (22,18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-100; 34
Woche 10		
n ^b	164	156
Mittelwert (SD)	1,0 (21,98)	-1,9 (21,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 13		
n ^b	156	148
Mittelwert (SD)	0 (23,04)	-2,5 (24,32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 16		
n ^b	152	147
Mittelwert (SD)	0,2 (22,18)	-1,6 (24,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 19		
n ^b	152	150
Mittelwert (SD)	0,9 (23,36)	-1,8 (22,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 25		
n ^b	137	133
Mittelwert (SD)	0,2 (19,99)	-0,2 (22,63)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 31		
n ^b	127	131
Mittelwert (SD)	-0,5 (21,77)	-0,6 (23,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 37		
n ^b	112	106
Mittelwert (SD)	-1,0 (21,20)	-1,6 (23,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 34
Woche 43		
n ^b	105	106
Mittelwert (SD)	-2,2 (19,67)	-2,0 (25,19)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	-1,4 (24,63)	-2,4 (28,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 55		
n ^b	90	83
Mittelwert (SD)	-3,7 (23,09)	2,0 (21,66)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-2,6 (23,19)	-3,1 (23,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	-0,4 (23,38)	-2,8 (27,87)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	-2,6 (25,73)	-0,5 (20,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 34
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	2,1 (24,85)	-1,7 (26,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-100; 67
Woche 85		
n ^b	68	57
Mittelwert (SD)	-2,9 (30,33)	-1,2 (22,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 34
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	-3,7 (27,38)	-2,1 (23,90)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 33
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-4,2 (21,93)	-1,9 (20,18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 33
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	0 (32,36)	-3,9 (22,03)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 34
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-1,9 (24,39)	-2,0 (20,47)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
Woche 115		
n ^b	48	42
Mittelwert (SD)	-0,6 (31,07)	-0,8 (29,90)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-0,7 (19,50)	4,0 (23,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	0,8 (25,30)	-0,8 (24,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 67
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-1,4 (26,14)	-4,7 (22,56)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-67; 34
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-3,6 (26,71)	-2,8 (20,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	1,9 (23,42)	-5,9 (22,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-100; 34
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-10,4 (26,48)	1,4 (15,41)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	0; 67
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	2,7 (26,51)	-3,1 (20,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-4,7 (15,78)	1,9 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	2,0 (24,83)	-6,0 (13,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 0
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-8,3 (14,92)	-3,0 (9,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 0	-33; 0
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-7,3 (43,44)	-8,3 (15,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-13,2 (18,07)	-16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	-16,5 (-33,0; 0)
Min, Max	-33; 0	-33; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	
Min, Max	-33; -33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-33,0 (-33,0; -33,0)
Min, Max		-33; -33
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	-10,5 (21,86)	-11,3 (25,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 33
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	18,9 (25,72)	14,8 (28,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-100; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

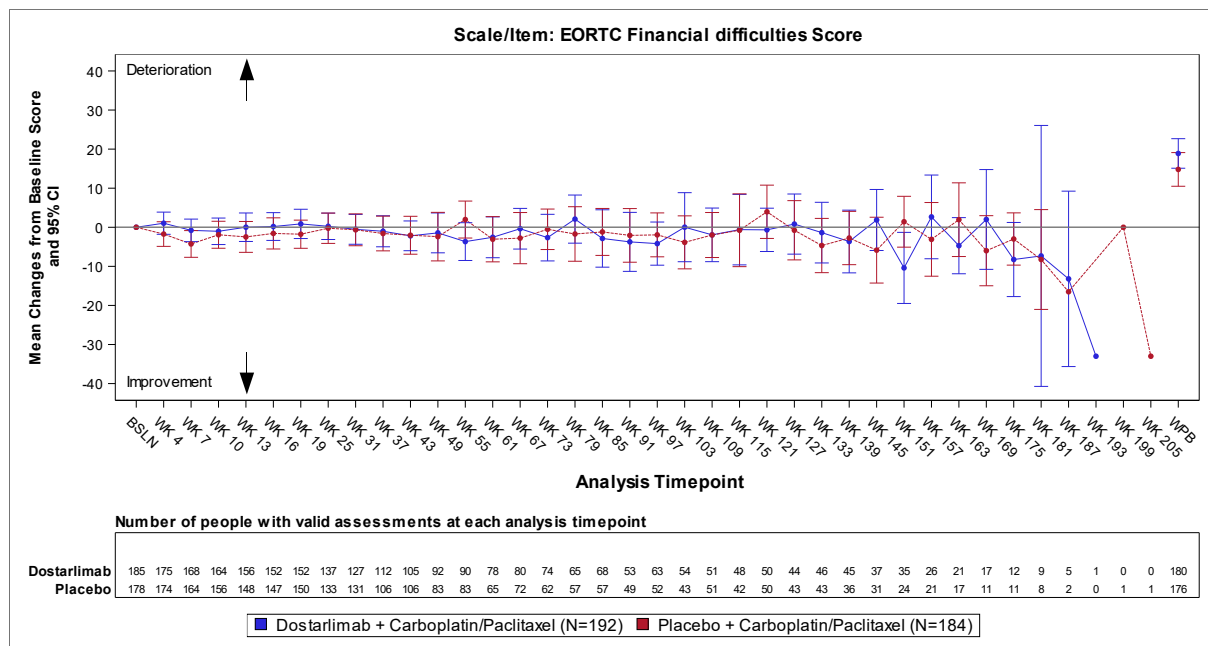


Abbildung 4-56: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-45 und Abbildung 4-56 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

EORTC QLQ-EN24

Symptomskala: Lymphödem

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	174

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	13,6 (24,19)	9,4 (19,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	177	170
Mittelwert (SD)	1,0 (19,45)	2,8 (17,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-83; 100	-67; 67
Woche 7		
n ^b	169	161
Mittelwert (SD)	3,5 (25,51)	1,2 (17,36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-83; 100	-100; 67
Woche 10		
n ^b	166	152
Mittelwert (SD)	5,1 (21,08)	3,7 (21,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 100
Woche 13		
n ^b	157	144
Mittelwert (SD)	3,9 (22,91)	5,3 (23,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 16		
n ^b	152	146
Mittelwert (SD)	7,4 (25,94)	8,7 (24,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 19		
n ^b	153	146
Mittelwert (SD)	8,6 (26,18)	7,2 (23,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-83; 83
Woche 25		
n ^b	138	130

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	6,3 (23,41)	5,8 (23,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-100; 67
Woche 31		
n ^b	127	130
Mittelwert (SD)	5,5 (24,01)	3,7 (21,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 37		
n ^b	113	104
Mittelwert (SD)	6,1 (21,83)	4,7 (25,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 43		
n ^b	106	104
Mittelwert (SD)	3,9 (22,15)	3,5 (25,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 100
Woche 49		
n ^b	92	81
Mittelwert (SD)	6,6 (22,62)	4,5 (27,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-100; 83
Woche 55		
n ^b	90	82
Mittelwert (SD)	6,6 (20,26)	6,5 (26,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-317,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 83
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	5,4 (21,70)	5,4 (22,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 67		
n ^b	80	70

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	4,2 (24,62)	3,8 (26,36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-83; 67	-100; 67
Woche 73		
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	6,9 (26,79)	5,7 (21,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 79		
n ^b	65	56
Mittelwert (SD)	7,6 (25,73)	7,4 (22,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-83; 67
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	3,7 (27,16)	7,8 (21,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-67; 67
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	4,1 (27,64)	10,5 (23,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 83
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	8,1 (29,66)	6,4 (31,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-83; 100	-100; 83
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	1,9 (23,28)	7,1 (18,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 50	-33; 67
Woche 109		
n ^b	51	51

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	3,6 (28,70)	3,3 (28,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 83	-100; 83
Woche 115		
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	2,1 (27,57)	13,9 (25,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 83
Woche 121		
n ^b	50	49
Mittelwert (SD)	4,4 (32,07)	6,0 (26,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	2,3 (30,37)	8,5 (26,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-67; 83
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	2,6 (28,51)	8,7 (32,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-0,4 (29,37)	12,5 (24,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 25,0)
Min, Max	-83; 67	-33; 83
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	1,8 (26,77)	2,8 (18,59)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-34; 50
Woche 151		
n ^b	35	25

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	5,3 (29,09)	9,5 (20,55)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 157		
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	7,6 (27,28)	6,2 (18,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-33; 67
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	0,5 (16,78)	7,9 (18,76)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-34; 33	-33; 50
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	0,1 (22,78)	11,7 (15,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 33	0; 34
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	1,5 (22,98)	12,1 (22,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 33	-17; 50
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	0 (44,13)	7,3 (13,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	0; 34
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	3,6 (13,87)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-16; 17	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	
Min, Max	-33; -33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	-9,2 (20,42)	-5,7 (16,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 33
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	30,2 (28,34)	27,8 (27,17)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 50,0)	17,0 (16,0; 50,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

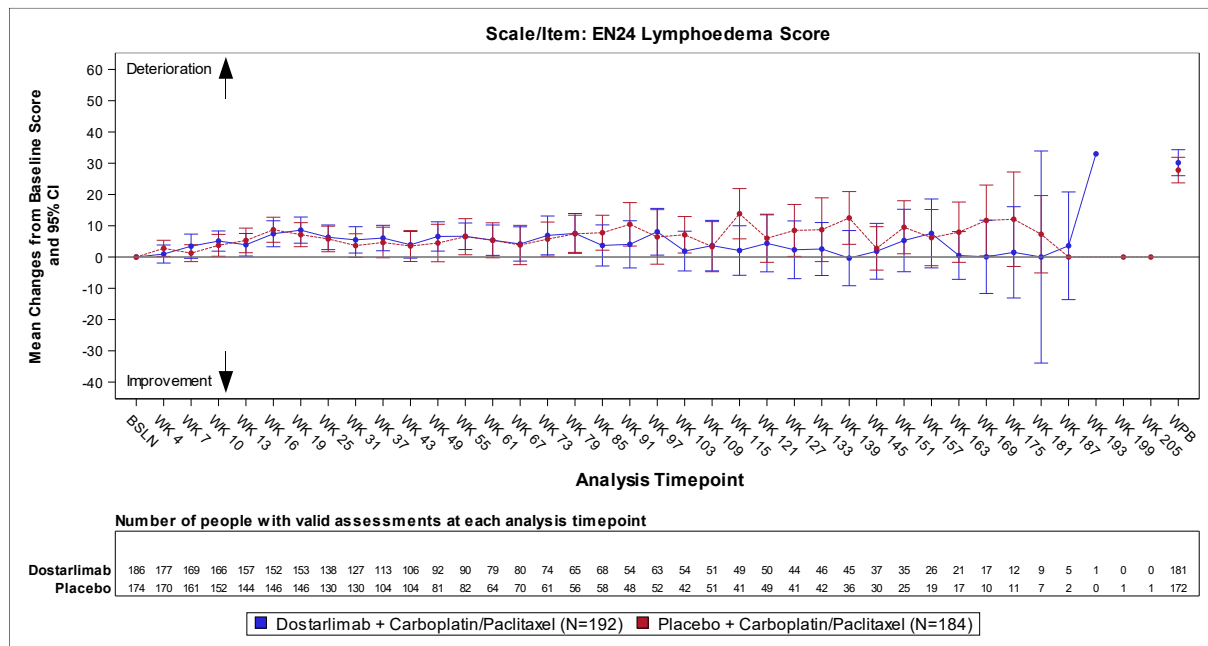


Abbildung 4-57: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Lymphödem“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-46 und Abbildung 4-57 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Lymphödem“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, tendenziell eine geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, war diese Tendenz ebenfalls beobachtbar, allerdings war die Effektstärke in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes geringfügig stärker ausgeprägt. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Urologische Beschwerden

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	185	174
Mittelwert (SD)	16,6 (15,90)	15,2 (16,07)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 25,0)	8,0 (0; 25,0)
Min, Max	0; 75	0; 75
Woche 4		
n ^b	176	169
Mittelwert (SD)	1,3 (15,20)	0,1 (15,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-58; 67	-50; 50
Woche 7		
n ^b	168	161
Mittelwert (SD)	1,0 (15,74)	0,8 (18,68)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-42; 50	-59; 67
Woche 10		
n ^b	164	152
Mittelwert (SD)	2,3 (17,04)	1,5 (17,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 12,5)	0 (-8,0; 11,5)
Min, Max	-50; 67	-59; 67
Woche 13		
n ^b	156	144
Mittelwert (SD)	1,8 (18,57)	2,6 (17,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	0 (-8,0; 11,5)
Min, Max	-50; 59	-50; 50
Woche 16		
n ^b	151	146
Mittelwert (SD)	0,4 (19,38)	1,0 (17,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-50; 67	-59; 42
Woche 19		
n ^b	152	146
Mittelwert (SD)	1,3 (20,82)	-1,8 (18,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-75; 67	-59; 59
Woche 25		
n ^b	138	130
Mittelwert (SD)	-1,9 (16,57)	-0,4 (17,89)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-59; 58	-67; 67
Woche 31		
n ^b	126	129
Mittelwert (SD)	-4,1 (16,70)	-1,4 (18,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-50; 58	-67; 67
Woche 37		
n ^b	113	105
Mittelwert (SD)	-4,2 (16,14)	-1,9 (19,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-11,0; 8,0)
Min, Max	-42; 67	-67; 67
Woche 43		
n ^b	106	104
Mittelwert (SD)	-4,0 (17,01)	-0,5 (19,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-12,5; 9,0)
Min, Max	-42; 58	-67; 67
Woche 49		
n ^b	92	81
Mittelwert (SD)	-3,7 (17,18)	-2,0 (17,93)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 8,0)	0 (-11,0; 8,0)
Min, Max	-50; 50	-58; 50
Woche 55		
n ^b	90	82
Mittelwert (SD)	-4,5 (15,90)	0,2 (20,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-42; 50	-58; 75
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	-3,1 (17,80)	-1,2 (19,45)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 3,0)	0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-42; 42	-50; 59
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	-4,3 (17,83)	-1,9 (15,99)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-50; 42	-42; 67
Woche 73		
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	-1,0 (19,13)	-0,8 (17,51)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-34; 67	-59; 50
Woche 79		
n ^b	65	56
Mittelwert (SD)	-5,1 (19,80)	0,1 (18,47)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 8,0)	0 (-12,0; 9,0)
Min, Max	-50; 50	-34; 50
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-2,6 (18,14)	-0,5 (18,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-34; 42	-59; 66
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	-5,3 (17,57)	-0,2 (18,02)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-34; 58	-50; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-5,1 (16,58)	-1,8 (18,15)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-42; 34	-50; 58
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	-5,3 (17,91)	-0,9 (20,05)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 8,0)	-4,0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-42; 33	-42; 67
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-3,5 (17,44)	4,0 (19,48)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-34; 42	-17; 58
Woche 115		
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	-5,8 (14,60)	-2,1 (20,53)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-16,0; 0)	-8,0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-34; 25	-42; 59
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-3,4 (20,09)	2,6 (23,34)
Median (Q1; Q3)	-4,0 (-17,0; 9,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-41; 50	-59; 58
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	-6,3 (16,97)	0,4 (21,13)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-12,5; 0)	-8,0 (-9,0; 8,0)
Min, Max	-50; 33	-50; 67
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	-5,3 (17,46)	3,4 (21,85)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-50; 34	-33; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-3,6 (19,52)	-1,5 (15,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-34; 67	-34; 50
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	-6,6 (18,68)	1,8 (19,07)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-34; 50	-25; 75
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	-5,9 (17,87)	-2,5 (13,60)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 0)
Min, Max	-42; 25	-42; 33
Woche 157		
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	0 (17,64)	-2,9 (17,70)
Median (Q1; Q3)	0 (16,0; 8,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-25; 50	-42; 42
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-2,1 (23,33)	3,2 (20,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-41; 50	-17; 58
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	4,5 (22,23)	1,6 (17,53)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	0 (-17,0; 9,0)
Min, Max	-25; 59	-17; 33
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	4,9 (36,42)	-2,3 (11,44)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-34; 92	-17; 17
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	0,8 (33,96)	-1,3 (12,38)
Median (Q1; Q3)	0 (-25,0; 8,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-42; 58	-17; 17
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	18,2 (34,00)	-8,5 (12,02)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 50,0)	-8,5 (-17,0; 0)
Min, Max	-17; 58	-17; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	
Min, Max	-33; -33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-17,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-17,0 (-17,0; -17,0)
Min, Max		-17; -17
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	172
Mittelwert (SD)	-11,7 (14,38)	-10,9 (15,21)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	-8,0 (-17,0; 0)
Min, Max	-75; 25	-67; 25
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	172
Mittelwert (SD)	19,3 (21,32)	17,6 (21,87)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 33,0)	17,0 (0; 29,0)
Min, Max	-34; 92	-50; 75
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

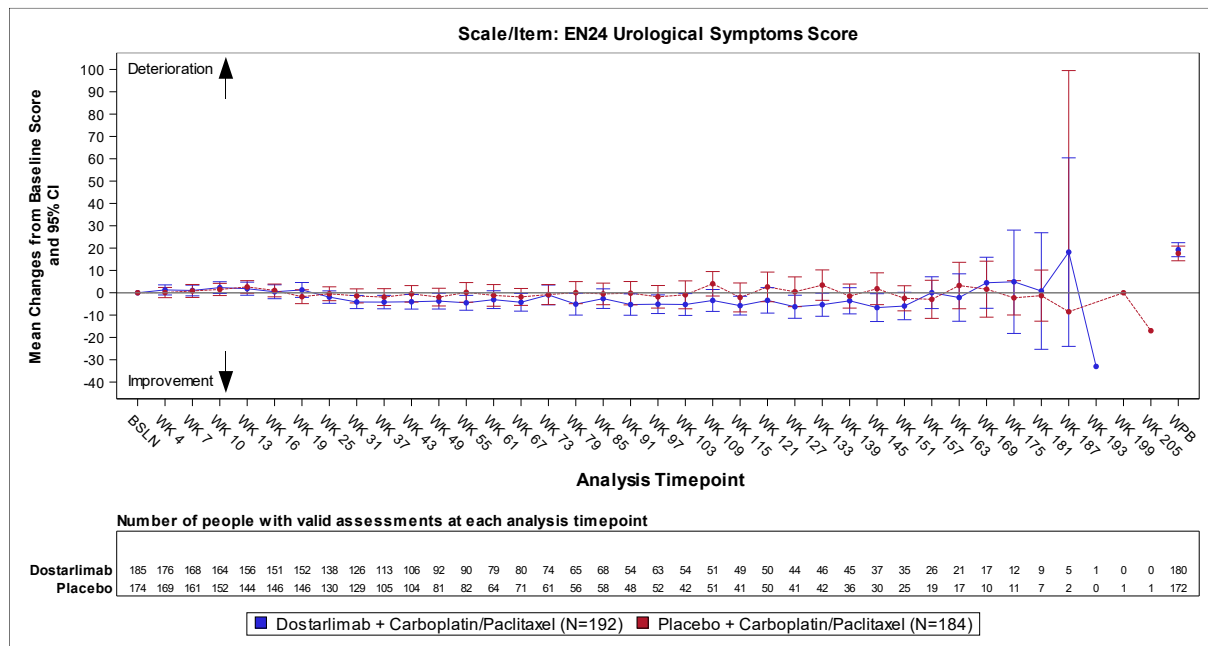


Abbildung 4-58: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-47 und Abbildung 4-58 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Urologische Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, im Studienverlauf eine leichte, konstante und kontinuierliche Verbesserung aufwiesen, wohingegen bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, diese sowohl hinsichtlich einer Verbesserung als auch einer Verschlechterung um den Ausgangswert geringfügig schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Gastrointestinale Beschwerden

Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	173
Mittelwert (SD)	12,9 (13,38)	11,8 (12,98)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	7,0 (0; 20,0)	7,0 (0; 20,0)
Min, Max	0; 67	0; 67
Woche 4		
n ^b	177	169
Mittelwert (SD)	-0,8 (11,91)	-1,6 (12,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-33; 40	-47; 33
Woche 7		
n ^b	169	160
Mittelwert (SD)	-2,2 (13,28)	-1,5 (13,96)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-46; 33	-53; 33
Woche 10		
n ^b	165	151
Mittelwert (SD)	-2,5 (14,42)	-2,5 (13,80)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-40; 47	-67; 40
Woche 13		
n ^b	157	143
Mittelwert (SD)	-1,2 (15,90)	-1,3 (15,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-12,0; 6,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-40; 73	-53; 60
Woche 16		
n ^b	152	145
Mittelwert (SD)	-2,1 (16,07)	-1,9 (14,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-47; 53	-53; 47
Woche 19		
n ^b	153	145
Mittelwert (SD)	-2,4 (15,28)	-3,2 (14,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-40; 40	-60; 57
Woche 25		
n ^b	138	129
Mittelwert (SD)	-4,5 (14,14)	-2,5 (15,34)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-46; 40	-53; 87
Woche 31		
n ^b	127	129
Mittelwert (SD)	-3,7 (13,93)	-1,8 (16,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-47; 34	-54; 93
Woche 37		
n ^b	113	103
Mittelwert (SD)	-2,7 (13,87)	-2,3 (13,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 6,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-47; 53	-53; 46
Woche 43		
n ^b	106	103
Mittelwert (SD)	-2,9 (14,46)	-1,7 (16,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 3,5)
Min, Max	-34; 33	-53; 100
Woche 49		
n ^b	92	79
Mittelwert (SD)	-1,4 (16,23)	-1,5 (13,31)
Median (Q1; Q3)	0 (-10,0; 6,0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-40; 73	-53; 33
Woche 55		
n ^b	90	80
Mittelwert (SD)	-2,6 (13,83)	-1,5 (10,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 3,0)
Min, Max	-47; 46	-40; 27
Woche 61		
n ^b	79	62
Mittelwert (SD)	-2,2 (12,92)	-1,5 (10,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-12,0; 7,0)	0 (-6,0; 0)
Min, Max	-40; 27	-53; 20
Woche 67		
n ^b	80	70
Mittelwert (SD)	-3,2 (13,89)	-1,9 (8,72)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-40; 53	-27; 20
Woche 73		
n ^b	74	60
Mittelwert (SD)	-2,5 (14,40)	-0,3 (13,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-40; 33	-53; 20
Woche 79		
n ^b	64	55
Mittelwert (SD)	-1,9 (13,94)	0,3 (13,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,5)	0 (-6,0; 6,0)
Min, Max	-40; 60	-40; 47
Woche 85		
n ^b	68	56
Mittelwert (SD)	-1,5 (15,08)	-2,7 (14,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-53; 40	-53; 40
Woche 91		
n ^b	54	47
Mittelwert (SD)	-1,1 (13,80)	-0,5 (7,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-6,0; 0)
Min, Max	-27; 34	-20; 20
Woche 97		
n ^b	63	51
Mittelwert (SD)	-0,4 (16,60)	-0,7 (12,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 13,0)	0 (-7,0; 6,0)
Min, Max	-33; 40	-27; 40
Woche 103		
n ^b	54	41
Mittelwert (SD)	-1,7 (14,95)	0 (11,90)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-40; 40	-20; 40
Woche 109		
n ^b	51	50
Mittelwert (SD)	-3,6 (13,35)	0,9 (11,89)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-6,0; 6,0)
Min, Max	-27; 20	-34; 33
Woche 115		
n ^b	49	40
Mittelwert (SD)	-4,4 (12,40)	-3,0 (10,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-27; 27	-46; 20
Woche 121		
n ^b	49	49
Mittelwert (SD)	-1,1 (14,81)	-2,9 (13,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-27; 46	-53; 33
Woche 127		
n ^b	44	40
Mittelwert (SD)	-3,3 (12,23)	0,5 (9,51)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-10,5; 0)	0 (-6,5; 7,0)
Min, Max	-40; 27	-20; 20
Woche 133		
n ^b	46	41
Mittelwert (SD)	-2,6 (12,44)	-2,6 (8,89)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-27; 20	-20; 33
Woche 139		
n ^b	45	35
Mittelwert (SD)	-0,6 (13,01)	1,8 (10,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (0; 7,0)
Min, Max	-27; 27	-20; 40
Woche 145		
n ^b	37	29
Mittelwert (SD)	-3,6 (13,18)	-2,9 (9,13)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-46; 20	-20; 20
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-4,6 (15,66)	0,2 (13,11)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-6,5; 7,0)
Min, Max	-53; 33	-40; 27
Woche 157		
n ^b	26	18
Mittelwert (SD)	-3,9 (8,97)	1,1 (9,39)
Median (Q1; Q3)	-0,5 (-7,0; 0)	0 (-6,0; 0)
Min, Max	-20; 13	-14; 27
Woche 163		
n ^b	21	16
Mittelwert (SD)	-2,7 (16,24)	-0,5 (7,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-46; 27	-14; 20
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	1,2 (13,85)	2,6 (9,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (0; 7,0)
Min, Max	-20; 27	-14; 20
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	0,8 (11,37)	2,5 (8,49)
Median (Q1; Q3)	3,0 (-7,0; 12,0)	0 (0; 7,0)
Min, Max	-20; 13	-13; 20
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	3,0 (18,84)	-0,9 (4,63)
Median (Q1; Q3)	6,0 (-13,0; 7,0)	0 (-6,0; 0)
Min, Max	-20; 40	-7; 7
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	9,2 (13,70)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	7,0 (0; 20,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-7; 26	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		-7,0 (-)
Median (Q1; Q3)		-7,0 (-7,0; -7,0)
Min, Max		-7; -7
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	171
Mittelwert (SD)	-9,9 (12,58)	-9,3 (12,00)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-20,0; 0)	-7,0 (-13,0; 0)
Min, Max	-53; 20	-67; 13
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	171
Mittelwert (SD)	14,7 (18,41)	12,5 (15,70)
Median (Q1; Q3)	13,0 (0; 26,0)	13,0 (6,0; 20,0)
Min, Max	-20; 87	-40; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

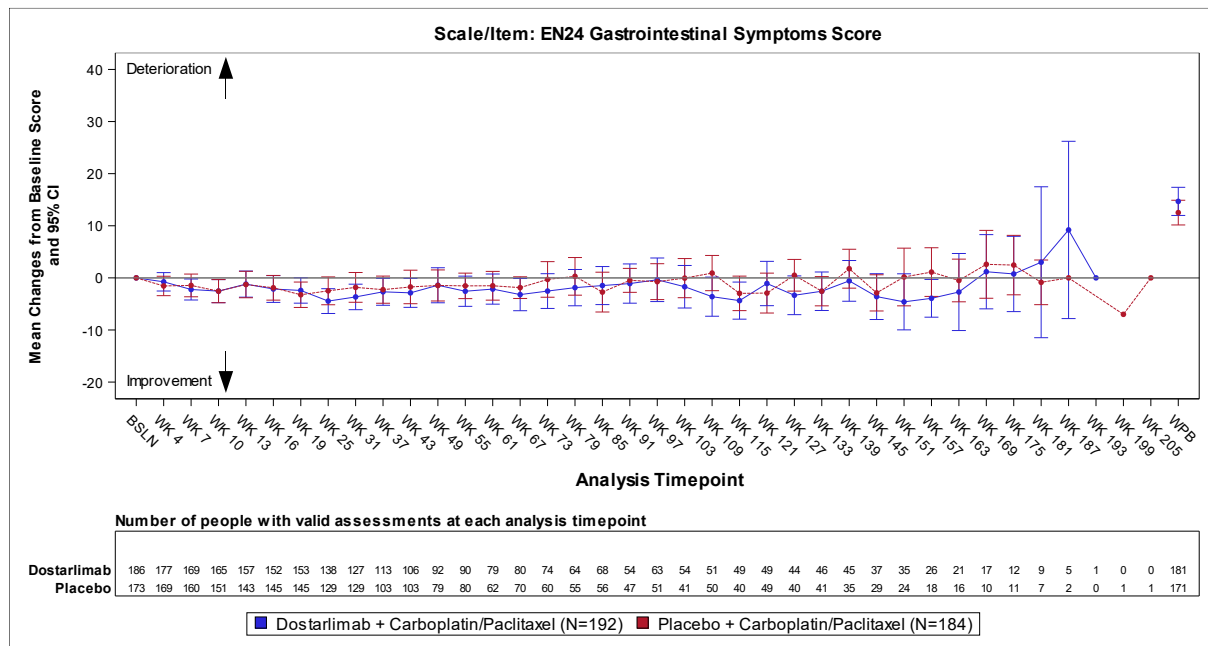


Abbildung 4-59: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-48 und Abbildung 4-59 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Gastrointestinale Beschwerden“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, im Studienverlauf eine konstante und kontinuierliche Verbesserung aufwiesen. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, kam es initial ebenfalls zu einer geringfügigen Verbesserung, bis die Werte ab Woche 73 auf das Ausgangsniveau stiegen und im weiteren Studienverlauf um dieses schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Eingeschränkte Körperwahrnehmung

Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	183	175

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	14,5 (23,08)	11,8 (19,45)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	173	170
Mittelwert (SD)	17,1 (27,90)	11,5 (24,15)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-34; 100
Woche 7		
n ^b	167	162
Mittelwert (SD)	17,2 (26,95)	13,5 (26,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-50; 100
Woche 10		
n ^b	162	152
Mittelwert (SD)	13,3 (28,30)	12,9 (27,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 100
Woche 13		
n ^b	153	144
Mittelwert (SD)	18,1 (28,89)	12,3 (29,36)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 16		
n ^b	148	147
Mittelwert (SD)	16,8 (27,41)	12,5 (27,11)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-50; 100
Woche 19		
n ^b	149	145
Mittelwert (SD)	17,9 (29,46)	14,3 (30,45)
Median (Q1; Q3)	8,5 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-50; 100
Woche 25		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	135	128
Mittelwert (SD)	13,4 (28,54)	11,0 (26,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 31		
n ^b	125	129
Mittelwert (SD)	10,5 (27,44)	9,7 (27,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-50; 100
Woche 37		
n ^b	111	106
Mittelwert (SD)	10,5 (26,32)	6,9 (25,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 83
Woche 43		
n ^b	104	102
Mittelwert (SD)	10,5 (26,10)	6,6 (27,24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 100
Woche 49		
n ^b	91	80
Mittelwert (SD)	7,7 (25,73)	2,7 (22,22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 55		
n ^b	87	79
Mittelwert (SD)	7,3 (28,93)	7,1 (24,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	64
Mittelwert (SD)	6,1 (24,41)	0,7 (23,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 100	-67; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	8,1 (25,00)	3,9 (24,12)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 67
Woche 73		
n ^b	73	61
Mittelwert (SD)	9,4 (24,33)	6,2 (22,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 100	-50; 67
Woche 79		
n ^b	64	55
Mittelwert (SD)	6,8 (26,82)	8,5 (24,97)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 83
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	3,8 (25,06)	3,4 (29,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 100
Woche 91		
n ^b	54	47
Mittelwert (SD)	5,8 (26,55)	4,3 (22,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 100	-33; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	1,7 (22,86)	4,2 (27,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-34; 50	-50; 100
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	8,6 (31,83)	-0,8 (19,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-50; 100	-50; 67
Woche 109		
n ^b	51	50
Mittelwert (SD)	1,9 (23,44)	4,6 (20,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 115		
n ^b	49	40
Mittelwert (SD)	6,8 (25,90)	2,1 (27,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 121		
n ^b	50	49
Mittelwert (SD)	-1,0 (17,60)	-1,4 (18,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 34	-67; 33
Woche 127		
n ^b	44	39
Mittelwert (SD)	6,8 (28,36)	4,3 (24,27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 67
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	5,8 (27,71)	-1,2 (18,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-50; 100	-67; 50
Woche 139		
n ^b	45	35
Mittelwert (SD)	3,3 (27,65)	2,4 (21,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	5,8 (26,72)	-1,9 (11,90)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 25
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	0,9 (28,28)	4,1 (18,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 50
Woche 157		
n ^b	26	20
Mittelwert (SD)	5,1 (30,04)	3,8 (16,68)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	5,6 (29,43)	0 (14,29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 83	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	5,9 (27,57)	4,5 (13,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 84	-17; 33
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-5,5 (14,75)	3,0 (12,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 17	-17; 33
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-0,1 (20,31)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0
Woche 187		
n ^b	5	2

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	6,6 (25,35)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-17; 50	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	178	173
Mittelwert (SD)	-4,8 (20,29)	-4,2 (19,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Post-Baseline Maximum		
n ^b	178	173
Mittelwert (SD)	37,2 (31,45)	30,2 (32,02)
Median (Q1; Q3)	33,0 (17,0; 67,0)	33,0 (0; 50,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

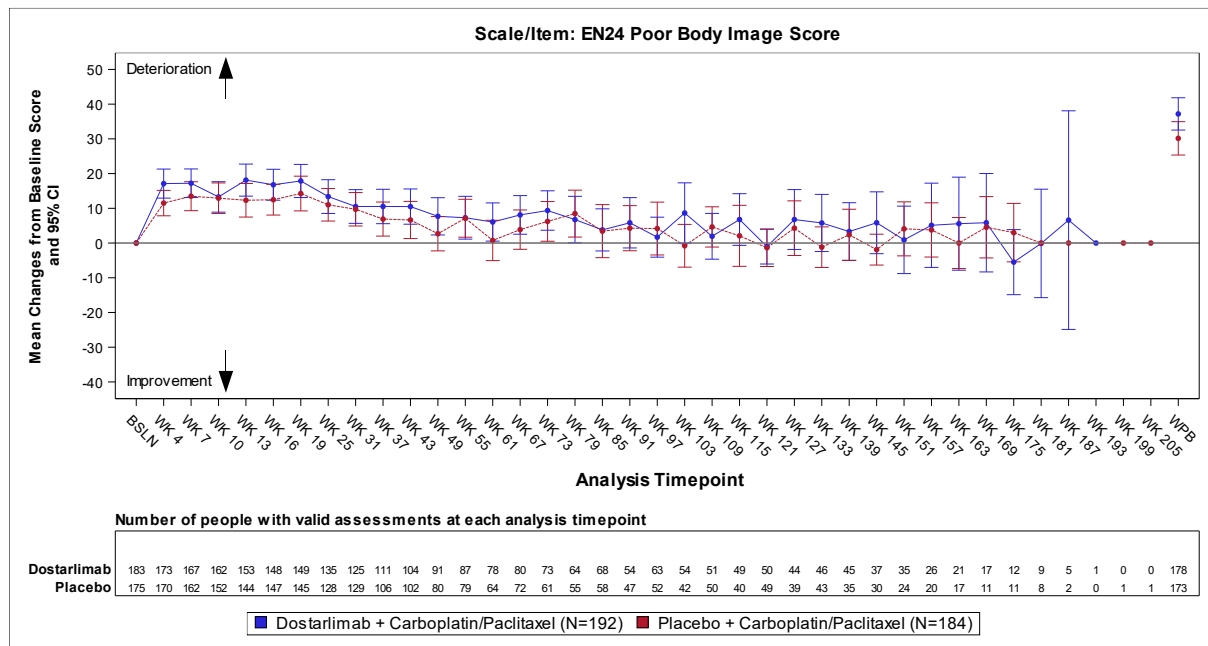


Abbildung 4-60: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-49 und Abbildung 4-60 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, gleichermaßen eine Verschlechterung aufwiesen. Bis Woche 76 war dieser Effekt im Dostarlimab-Arm tendenziell stärker ausgeprägt als im Kontrollarm. Anschließend besserten sich die Werte beider Studienarme und zeigten lediglich eine geringe Verschlechterung gegenüber dem Ausgangsniveau. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Sexuelle/Vaginale Probleme

Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	40	47
Mittelwert (SD)	12,8 (25,75)	10,6 (21,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,0)	0 (0; 11,0)
Min, Max	0; 100	0; 89
Woche 4		
n ^b	20	24
Mittelwert (SD)	0,6 (14,49)	2,3 (7,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-44; 33	0; 34
Woche 7		
n ^b	20	23
Mittelwert (SD)	18,3 (34,82)	1,9 (13,93)
Median (Q1; Q3)	5,5 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 100	-22; 44
Woche 10		
n ^b	17	20
Mittelwert (SD)	13,6 (38,82)	1,1 (10,03)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-11; 33
Woche 13		
n ^b	15	23
Mittelwert (SD)	4,4 (15,44)	3,3 (11,70)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 11,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 44	-11; 44
Woche 16		
n ^b	13	22
Mittelwert (SD)	3,8 (12,97)	3,5 (13,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-22; 28	-22; 45
Woche 19		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	16	16
Mittelwert (SD)	8,3 (20,90)	-1,4 (13,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 78	-33; 33
Woche 25		
n ^b	17	15
Mittelwert (SD)	6,5 (24,90)	10,4 (22,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,0)	0 (0; 22,0)
Min, Max	-23; 89	-11; 67
Woche 31		
n ^b	20	15
Mittelwert (SD)	9,5 (27,21)	2,9 (14,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,5)	0 (0; 11,0)
Min, Max	-33; 100	-23; 33
Woche 37		
n ^b	14	11
Mittelwert (SD)	-0,9 (18,26)	10,0 (18,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 22,0)
Min, Max	-34; 33	-11; 44
Woche 43		
n ^b	18	9
Mittelwert (SD)	4,6 (25,89)	8,6 (16,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (0; 22,0)
Min, Max	-34; 89	-11; 33
Woche 49		
n ^b	11	8
Mittelwert (SD)	8,1 (28,15)	2,8 (12,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 89	-11; 33
Woche 55		
n ^b	11	6
Mittelwert (SD)	10,1 (24,60)	9,2 (18,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-11; 78	-11; 33
Woche 61		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	8	6
Mittelwert (SD)	10,4 (26,99)	1,8 (17,62)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,3; 22,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 67	-22; 33
Woche 67		
n ^b	6	5
Mittelwert (SD)	16,7 (36,38)	8,8 (19,68)
Median (Q1; Q3)	5,5 (0; 11,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 89	0; 44
Woche 73		
n ^b	7	3
Mittelwert (SD)	3,1 (15,18)	11,3 (40,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-22,0; 56,0)
Min, Max	-11; 33	-22; 56
Woche 79		
n ^b	6	3
Mittelwert (SD)	20,3 (41,20)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	11,0 (-11,0; 22,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-11; 100	0; 33
Woche 85		
n ^b	4	5
Mittelwert (SD)	5,8 (11,50)	-4,4 (9,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 23	-22; 0
Woche 91		
n ^b	4	2
Mittelwert (SD)	30,5 (40,02)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	16,5 (5,5; 55,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 89	0; 0
Woche 97		
n ^b	6	3
Mittelwert (SD)	-13,0 (44,07)	-7,3 (12,70)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 11,0)	0 (-22,0; 0)
Min, Max	-100; 22	-22; 0
Woche 103		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	6	2
Mittelwert (SD)	11,2 (26,29)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 44,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-11; 45	0; 0
Woche 109		
n ^b	1	4
Mittelwert (SD)	-11,0 (-)	-5,8 (11,50)
Median (Q1; Q3)	-11,0 (-11,0; -11,0)	0 (-11,5; 0)
Min, Max	-11; -11	-23; 0
Woche 115		
n ^b	4	2
Mittelwert (SD)	-5,5 (6,35)	-11,0 (15,56)
Median (Q1; Q3)	-5,5 (-11,0; 0)	-11,0 (-22,0; 0)
Min, Max	-11; 0	-22; 0
Woche 121		
n ^b	3	4
Mittelwert (SD)	29,7 (51,38)	-2,8 (5,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 89,0)	0 (-5,5; 0)
Min, Max	0; 89	-11; 0
Woche 127		
n ^b	4	3
Mittelwert (SD)	-2,8 (5,50)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-5,5; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-11; 0	0; 33
Woche 133		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	15,6 (34,88)	-5,5 (7,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	-5,5 (-11,0; 0)
Min, Max	0; 78	-11; 0
Woche 139		
n ^b	5	1
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
Woche 145		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	4	2
Mittelwert (SD)	22,3 (44,50)	-5,5 (7,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 44,5)	-5,5 (-11,0; 0)
Min, Max	0; 89	-11; 0
Woche 151		
n ^b	4	1
Mittelwert (SD)	2,8 (5,50)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 5,5)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 11	0; 0
Woche 157		
n ^b	4	0
Mittelwert (SD)	22,3 (45,40)	
Median (Q1; Q3)	5,5 (-5,5; 50,0)	
Min, Max	-11; 89	
Woche 163		
n ^b	1	1
Mittelwert (SD)	67,0 (-)	-11,0 (-)
Median (Q1; Q3)	67,0 (67,0; 67,0)	-11,0 (-11,0; -11,0)
Min, Max	67; 67	-11; -11
Woche 169		
n ^b	3	0
Mittelwert (SD)	18,7 (32,33)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 56,0)	
Min, Max	0; 56	
Woche 175		
n ^b	2	1
Mittelwert (SD)	11,0 (15,56)	-11,0 (-)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 22,0)	-11,0 (-11,0; -11,0)
Min, Max	0; 22	-11; -11
Woche 181		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	11,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	11,0 (11,0; 11,0)	
Min, Max	11; 11	
Woche 187		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	2	0
Mittelwert (SD)	44,5 (62,93)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 89,0)	
Min, Max	0; 89	
Post-Baseline Minimum		
n ^b	32	36
Mittelwert (SD)	-8,0 (22,84)	-3,1 (12,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-11,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 22	-34; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	32	36
Mittelwert (SD)	21,8 (34,75)	12,0 (20,26)
Median (Q1; Q3)	11,0 (0; 38,5)	0 (0; 27,5)
Min, Max	-44; 100	-22; 67
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

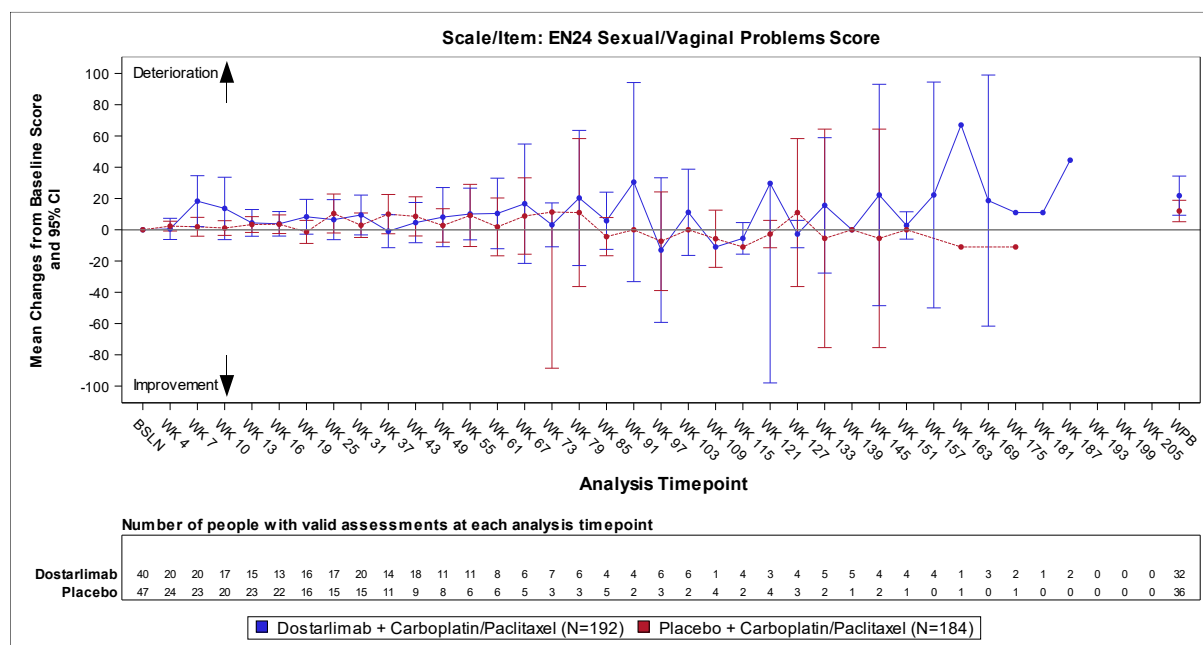


Abbildung 4-61: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Sexuelle/vaginale Probleme“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-50 und Abbildung 4-61 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Sexuelle/Vaginale Probleme“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, starken Schwankungen unterlagen, insgesamt jedoch tendenziell eine Verschlechterung anzeigten. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, schwankten die Werte über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau. Insgesamt ist aufgrund der konstant niedrigen Patientenzahl beider Studienarme zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten von einer hohen Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Rücken- und Beckenschmerzen

Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	184	173
Mittelwert (SD)	27,3 (28,03)	25,7 (30,33)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	174	169
Mittelwert (SD)	-4,0 (28,75)	-6,6 (26,58)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 34
Woche 7		
n ^b	168	160
Mittelwert (SD)	-7,0 (28,72)	-9,0 (27,90)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 10		
n ^b	164	150
Mittelwert (SD)	-10,3 (28,73)	-8,6 (30,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 13		
n ^b	156	142
Mittelwert (SD)	-7,0 (30,78)	-7,4 (30,72)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 16		
n ^b	151	144
Mittelwert (SD)	-8,5 (29,98)	-5,5 (30,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 19		
n ^b	152	145
Mittelwert (SD)	-7,8 (34,16)	-7,1 (28,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 25		
n ^b	137	129
Mittelwert (SD)	-2,2 (30,59)	-3,3 (24,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 31		
n ^b	126	129
Mittelwert (SD)	-3,9 (33,32)	-1,7 (28,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 37		
n ^b	112	103
Mittelwert (SD)	-3,8 (29,95)	-1,6 (25,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 43		
n ^b	105	103
Mittelwert (SD)	-3,0 (28,94)	-4,0 (24,62)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 49		
n ^b	91	80
Mittelwert (SD)	5,9 (29,98)	0,4 (26,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 55		
n ^b	88	81
Mittelwert (SD)	2,7 (34,77)	-2,5 (25,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 61		
n ^b	78	63
Mittelwert (SD)	-2,3 (28,95)	3,7 (26,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 67		
n ^b	80	70
Mittelwert (SD)	3,8 (34,81)	-1,4 (26,94)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (-33,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 73		
n ^b	73	61
Mittelwert (SD)	-2,3 (32,10)	-3,0 (20,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 34
Woche 79		
n ^b	64	56
Mittelwert (SD)	-2,1 (33,56)	-1,8 (29,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,5)	0 (-16,5; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 100
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-2,5 (36,19)	-1,1 (27,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-34; 67
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	-5,5 (36,51)	-4,5 (31,38)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 97		
n ^b	62	52
Mittelwert (SD)	-4,6 (32,28)	-1,3 (25,59)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	1,5 (34,68)	-2,3 (23,91)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-84; 100	-67; 34
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-8,5 (33,92)	-3,9 (26,38)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 115		
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	-4,7 (26,41)	-0,9 (26,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-34; 67
Woche 121		
n ^b	50	49
Mittelwert (SD)	-4,0 (37,29)	-1,3 (28,84)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	-6,9 (34,23)	-6,5 (31,05)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	-4,3 (30,40)	-7,2 (27,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-5,9 (29,63)	3,8 (29,74)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,5)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	-2,6 (33,65)	-5,6 (23,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 34
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	-10,5 (33,21)	0 (27,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 157		
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	-2,1 (30,71)	1,9 (26,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-22,3; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-34; 67
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-11,9 (27,48)	-1,9 (27,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-34; 67
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	-19,6 (33,57)	6,7 (30,54)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-33; 67
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-8,3 (38,12)	-3,0 (40,70)
Median (Q1; Q3)	3,0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	-11,3 (50,08)	-4,7 (12,47)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-0,2 (62,54)	33,5 (47,38)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	33,5 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	0; 67
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-33; -33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	171
Mittelwert (SD)	-21,2 (27,46)	-20,0 (27,90)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	171
Mittelwert (SD)	24,8 (33,16)	21,1 (30,51)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

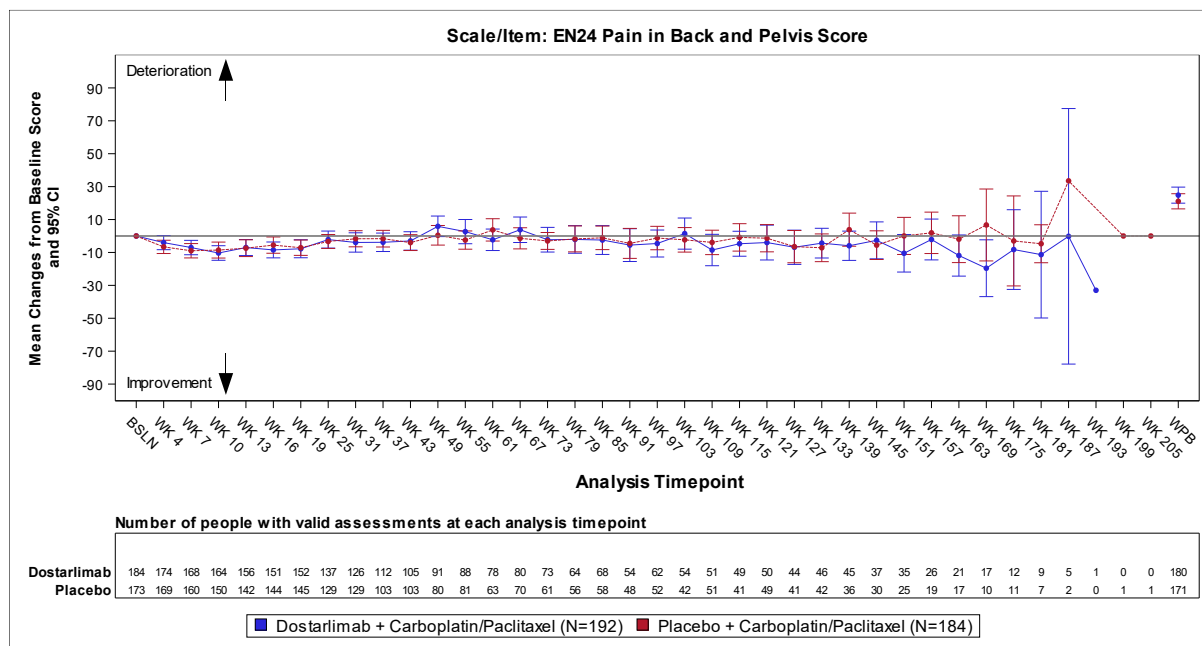


Abbildung 4-62: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-51 und Abbildung 4-62 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Rücken- und Beckenschmerzen“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Kribbel-/Taubheitsgefühl

Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	174
Mittelwert (SD)	15,4 (26,86)	12,2 (22,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	177	170
Mittelwert (SD)	16,7 (32,31)	12,7 (27,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 7		
n ^b	169	161
Mittelwert (SD)	23,8 (33,99)	19,4 (32,64)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 10		
n ^b	164	151
Mittelwert (SD)	-31,3 (35,43)	23,8 (29,94)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 13		
n ^b	156	144
Mittelwert (SD)	33,6 (39,89)	29,1 (36,28)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	152	145
Mittelwert (SD)	40,5 (41,15)	36,8 (37,06)
Median (Q1; Q3)	33,5 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 19		
n ^b	153	146
Mittelwert (SD)	44,8 (39,68)	37,0 (38,44)
Median (Q1; Q3)	34,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 25		
n ^b	138	130
Mittelwert (SD)	41,7 (39,71)	35,0 (36,97)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 31		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	126	129
Mittelwert (SD)	36,0 (39,95)	28,3 (36,99)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-84; 100	-100; 100
Woche 37		
n ^b	113	105
Mittelwert (SD)	32,6 (38,94)	29,7 (37,15)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 43		
n ^b	106	104
Mittelwert (SD)	29,9 (36,86)	26,3 (35,01)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 49		
n ^b	92	81
Mittelwert (SD)	30,3 (38,76)	25,5 (35,50)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 55		
n ^b	90	82
Mittelwert (SD)	23,2 (38,24)	27,3 (36,75)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	31,6 (38,16)	22,0 (33,78)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 67
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	28,8 (42,10)	26,8 (40,15)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 73		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	74	60
Mittelwert (SD)	25,7 (37,34)	21,1 (33,62)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 79		
n ^b	64	56
Mittelwert (SD)	25,6 (41,10)	23,8 (34,10)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 85		
n ^b	68	57
Mittelwert (SD)	22,3 (35,75)	23,4 (30,24)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,5)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	19,1 (37,55)	25,7 (37,20)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,5)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	26,7 (40,62)	25,7 (30,04)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	23,1 (35,01)	30,1 (32,79)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	22,2 (39,31)	26,8 (34,01)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 115		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	23,1 (36,84)	29,3 (31,86)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	24,5 (44,54)	31,3 (33,99)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	27,3 (37,63)	23,6 (30,04)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 50,5)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	23,1 (39,06)	33,3 (33,76)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 139		
n ^b	44	36
Mittelwert (SD)	21,9 (38,04)	29,6 (36,35)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 145		
n ^b	36	30
Mittelwert (SD)	25,9 (40,01)	30,0 (32,05)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	0; 100
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	29,5 (25,33)	30,6 (30,40)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 157		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	36,8 (33,32)	29,9 (27,10)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	33,0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 67
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	23,0 (30,00)	15,6 (26,63)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	39,2 (29,56)	33,4 (38,59)
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 67,0)	16,5 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	27,8 (31,28)	24,1 (21,54)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,5)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 67
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	33,3 (37,34)	14,1 (17,64)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 33
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	40,2 (43,49)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	34,0 (0; 67,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
Woche 199		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max		33; 33
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	0,5 (28,84)	-1,4 (23,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	59,6 (37,41)	52,2 (35,58)
Median (Q1; Q3)	67,0 (33,0; 100,0)	67,0 (33,0; 67,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

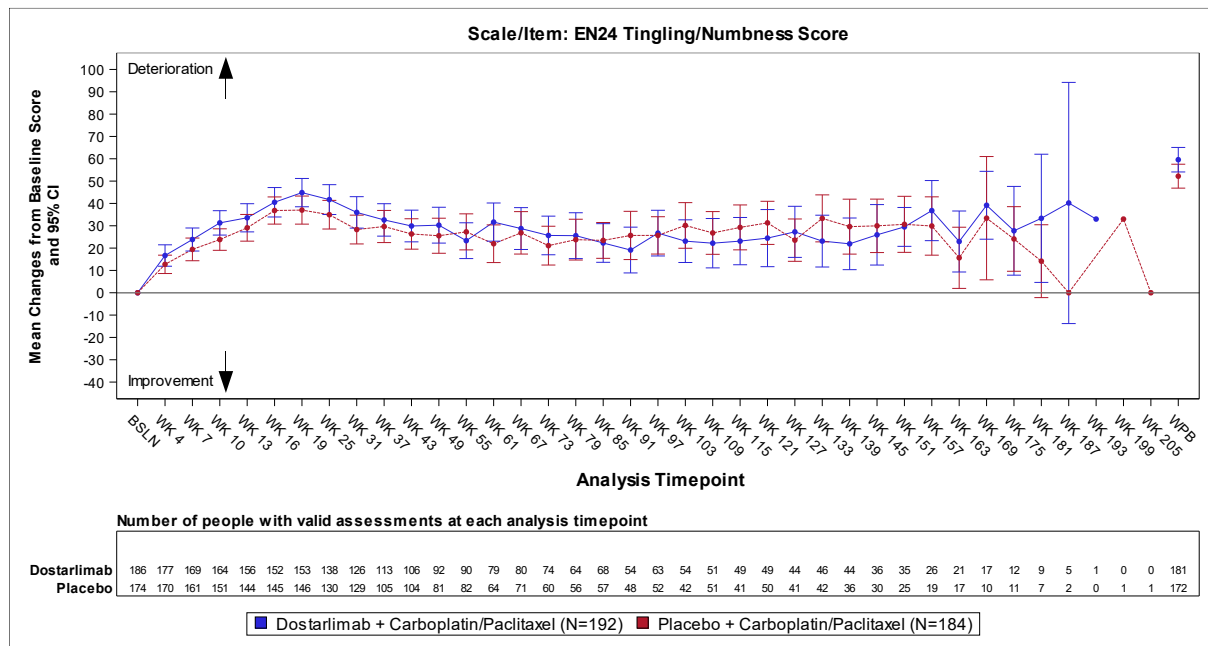


Abbildung 4-63: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-52 und Abbildung 4-63 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Kribbel-/Taubheitsgefühl“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, eine unmittelbare, konstante und deutliche Verschlechterung aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Muskulärer Schmerz

Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	174
Mittelwert (SD)	19,1 (26,33)	14,7 (22,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	177	170
Mittelwert (SD)	7,2 (29,32)	8,6 (25,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 7		
n ^b	168	161
Mittelwert (SD)	9,8 (29,74)	12,0 (26,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 10		
n ^b	164	151
Mittelwert (SD)	10,0 (32,67)	14,3 (30,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 13		
n ^b	157	144
Mittelwert (SD)	11,8 (34,52)	14,1 (28,03)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 16		
n ^b	152	145
Mittelwert (SD)	13,3 (35,50)	15,5 (29,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 19		
n ^b	152	146
Mittelwert (SD)	10,1 (32,83)	11,2 (30,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 25		
n ^b	138	130
Mittelwert (SD)	13,6 (31,34)	12,1 (26,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 31		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	127	129
Mittelwert (SD)	11,0 (34,91)	12,6 (25,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 37		
n ^b	112	105
Mittelwert (SD)	7,7 (30,70)	13,1 (25,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 67
Woche 43		
n ^b	106	104
Mittelwert (SD)	14,8 (30,34)	11,4 (24,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-34; 100
Woche 49		
n ^b	92	81
Mittelwert (SD)	14,7 (30,65)	9,0 (24,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-34; 67
Woche 55		
n ^b	90	80
Mittelwert (SD)	13,3 (28,68)	19,6 (27,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	15,0 (30,10)	11,2 (31,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	14,6 (32,28)	13,6 (29,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-34; 100
Woche 73		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	11,5 (36,30)	12,5 (23,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 79		
n ^b	64	56
Mittelwert (SD)	7,3 (28,15)	6,5 (27,19)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	17,6 (34,85)	13,8 (30,59)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 67
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	9,2 (30,68)	10,8 (23,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	18,0 (34,85)	12,1 (24,60)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	11,4 (35,49)	16,7 (24,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	15,7 (35,53)	15,6 (20,29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 115		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	4,7 (31,96)	10,6 (27,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-34; 67
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	10,2 (33,49)	13,9 (24,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-34; 67
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	11,4 (37,39)	13,8 (24,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-34; 100
Woche 133		
n ^b	45	42
Mittelwert (SD)	19,2 (34,53)	14,3 (24,51)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	9,6 (36,73)	9,3 (27,03)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	11,7 (33,60)	11,1 (23,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	17,1 (29,65)	12,0 (25,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 67
Woche 157		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	23,1 (30,99)	20,1 (25,08)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 67
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	19,0 (28,99)	19,8 (35,50)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	29,4 (37,04)	26,8 (30,67)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	33,0 (0; 34,0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	25,0 (25,09)	9,2 (33,54)
Median (Q1; Q3)	33,0 (16,5; 33,5)	0 (-33,0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	22,2 (57,78)	23,9 (31,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 67,0)	0 (0; 67,0)
Min, Max	-67; 100	0; 67
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	53,4 (38,11)	33,5 (47,38)
Median (Q1; Q3)	67,0 (33,0; 67,0)	33,5 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 67
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
Woche 199		

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max		33; 33
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	-10,9 (24,28)	-7,5 (20,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	45,4 (33,38)	42,7 (33,16)
Median (Q1; Q3)	34,0 (33,0; 67,0)	34,0 (33,0; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-34; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

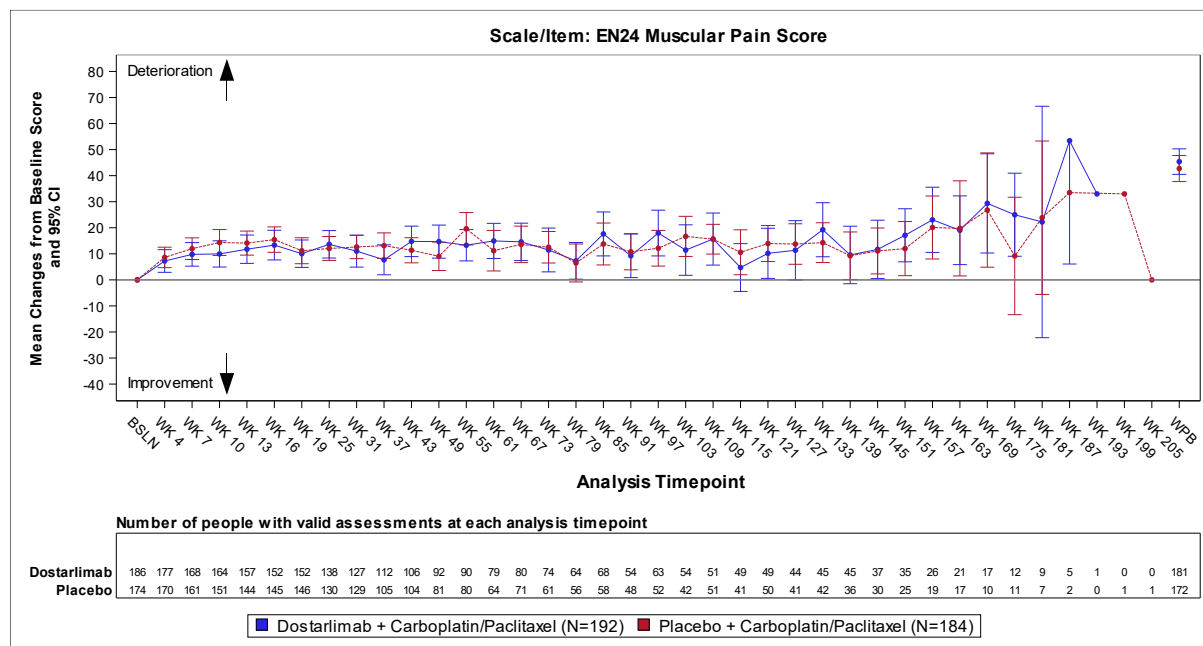


Abbildung 4-64: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst-Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53 und Abbildung 4-64 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Muskulärer Schmerz“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, eine gleichermaßen unmittelbare und anhaltende geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Haarausfall

Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	185	174
Mittelwert (SD)	4,8 (15,72)	3,6 (14,52)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	175	169

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	81,2 (29,11)	75,4 (30,50)
Median (Q1; Q3)	100,0 (67,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)
Min, Max	-33; 100	0; 100
Woche 7		
n ^b	166	161
Mittelwert (SD)	76,3 (35,82)	72,9 (36,00)
Median (Q1; Q3)	100,0 (67,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 10		
n ^b	163	151
Mittelwert (SD)	70,6 (38,58)	69,4 (38,64)
Median (Q1; Q3)	100,0 (33,0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 13		
n ^b	153	142
Mittelwert (SD)	68,2 (38,72)	69,6 (40,34)
Median (Q1; Q3)	100,0 (33,0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 16		
n ^b	150	145
Mittelwert (SD)	66,5 (42,28)	66,9 (42,41)
Median (Q1; Q3)	100,0 (33,0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	-100; 100	0; 100
Woche 19		
n ^b	149	145
Mittelwert (SD)	60,8 (46,15)	65,8 (43,27)
Median (Q1; Q3)	100,0 (0; 100,0)	100,0 (33,0; 100,0)
Min, Max	-100; 100	-84; 100
Woche 25		
n ^b	137	129
Mittelwert (SD)	41,3 (47,39)	42,9 (47,59)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 100,0)	0 (0; 100,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 31		
n ^b	126	126

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	19,2 (41,69)	24,1 (41,68)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 67,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 37		
n ^b	111	104
Mittelwert (SD)	10,2 (36,74)	14,1 (33,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 43		
n ^b	104	103
Mittelwert (SD)	12,2 (39,95)	9,5 (28,52)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 49		
n ^b	91	81
Mittelwert (SD)	7,0 (34,21)	5,8 (26,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 55		
n ^b	89	81
Mittelwert (SD)	7,9 (30,97)	8,2 (30,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	6,8 (35,10)	9,4 (28,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	3,4 (27,84)	5,6 (30,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 73		
n ^b	74	61

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	8,1 (35,64)	6,6 (24,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 79		
n ^b	63	55
Mittelwert (SD)	6,4 (27,29)	8,5 (25,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	8,4 (34,69)	5,7 (22,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	1,9 (19,80)	4,2 (17,67)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	7,7 (29,49)	5,8 (24,44)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	4,9 (31,23)	4,7 (20,17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	4,6 (26,61)	7,2 (19,21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
Woche 115		
n ^b	49	41

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	7,5 (39,20)	9,7 (31,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	2,7 (16,36)	9,3 (24,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 100
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	5,3 (34,37)	7,3 (28,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	8,0 (26,43)	10,3 (31,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 100	-67; 100
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,5 (24,48)	4,2 (19,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	13,5 (32,80)	6,6 (23,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 100
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	5,7 (36,51)	5,3 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 34
Woche 157		
n ^b	26	19

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	10,2 (33,57)	1,7 (13,35)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 33
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	14,2 (22,43)	1,9 (14,15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 33
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	5,8 (39,42)	10,0 (27,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	16,6 (30,10)	3,0 (17,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	-33; 33
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	3,7 (45,48)	-4,7 (12,47)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	19,8 (18,07)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	172
Mittelwert (SD)	8,0 (33,31)	8,3 (29,54)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	172
Mittelwert (SD)	92,6 (19,11)	92,1 (19,94)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

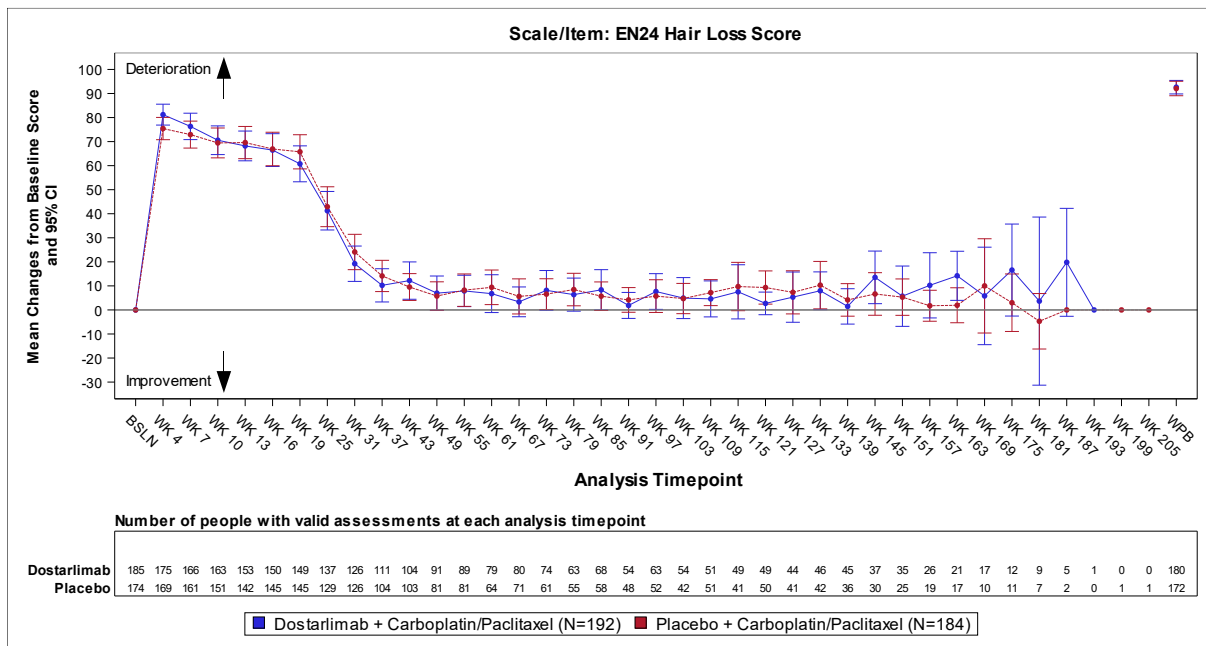


Abbildung 4-65: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Haarausfall“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-54 und Abbildung 4-65 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Haarausfall“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, eine gleichermaßen unmittelbare und deutliche Verschlechterung aufwiesen. In beiden Studienarmen nahm die Effektstärke im Studienverlauf ab, sodass ab Woche 43 nur noch eine geringfügige Verschlechterung beobachtet werden konnte. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Symptomskala: Geschmacksveränderung

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	174
Mittelwert (SD)	7,3 (17,97)	6,7 (18,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 4		
n ^b	177	170
Mittelwert (SD)	19,1 (27,75)	13,8 (23,88)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Woche 7		
n ^b	169	161
Mittelwert (SD)	25,1 (32,58)	19,6 (30,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Woche 10		
n ^b	164	152
Mittelwert (SD)	24,3 (33,87)	21,2 (28,33)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Woche 13		
n ^b	157	144
Mittelwert (SD)	26,0 (35,60)	22,4 (30,75)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 34,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Woche 16		
n ^b	152	146
Mittelwert (SD)	26,4 (35,47)	23,2 (29,91)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 50,5)	33,0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 19		
n ^b	153	146
Mittelwert (SD)	23,3 (34,44)	14,8 (26,66)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-50; 100
Woche 25		
n ^b	138	129
Mittelwert (SD)	13,4 (29,17)	7,0 (21,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 31		
n ^b	127	129
Mittelwert (SD)	6,8 (26,04)	7,7 (23,30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 37		
n ^b	113	105
Mittelwert (SD)	6,2 (26,10)	3,9 (18,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Woche 43		
n ^b	106	104
Mittelwert (SD)	4,7 (25,36)	4,8 (21,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Woche 49		
n ^b	92	81
Mittelwert (SD)	6,0 (27,10)	4,9 (19,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 55		
n ^b	90	81
Mittelwert (SD)	3,3 (22,84)	8,2 (26,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 61		
n ^b	79	64
Mittelwert (SD)	4,2 (27,36)	3,2 (20,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	4,2 (21,40)	6,1 (22,70)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 73		
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	5,4 (25,22)	7,1 (22,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 67
Woche 79		
n ^b	64	56
Mittelwert (SD)	1,6 (20,78)	5,4 (25,20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-33; 100
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	4,4 (23,61)	8,0 (20,99)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Woche 91		
n ^b	54	48
Mittelwert (SD)	6,2 (25,91)	3,4 (20,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 67
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	5,5 (28,81)	1,9 (19,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	42
Mittelwert (SD)	7,4 (30,09)	2,4 (21,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	6,5 (29,79)	2,6 (20,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 115		
n ^b	49	41
Mittelwert (SD)	4,1 (25,11)	1,6 (21,04)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-67; 67
Woche 121		
n ^b	49	50
Mittelwert (SD)	2,7 (18,89)	5,3 (23,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	-34; 100
Woche 127		
n ^b	44	41
Mittelwert (SD)	-0,8 (24,35)	3,2 (24,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 133		
n ^b	46	42
Mittelwert (SD)	9,4 (31,13)	9,5 (25,82)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-33; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,5 (28,32)	5,6 (25,85)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 145		
n ^b	37	30
Mittelwert (SD)	5,4 (27,70)	0 (19,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	-67; 33
Woche 151		
n ^b	35	25
Mittelwert (SD)	4,8 (26,99)	-1,4 (17,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 33

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 157		
n ^b	26	19
Mittelwert (SD)	1,3 (19,76)	0 (11,00)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	-33; 33
Woche 163		
n ^b	20	17
Mittelwert (SD)	10,0 (30,72)	2,0 (8,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 100	0; 34
Woche 169		
n ^b	17	10
Mittelwert (SD)	-2,0 (24,83)	16,7 (36,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	0; 100
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	0 (14,07)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0
Woche 181		
n ^b	9	7
Mittelwert (SD)	22,3 (55,33)	-4,7 (12,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 67,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	13,2 (18,07)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	-33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-33,0; -33,0)	
Min, Max	-33; -33	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	-1,7 (18,28)	-1,5 (17,16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	172
Mittelwert (SD)	49,4 (38,33)	40,5 (33,42)
Median (Q1; Q3)	34,0 (33,0; 67,0)	33,0 (16,5; 67,0)
Min, Max	-34; 100	-67; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

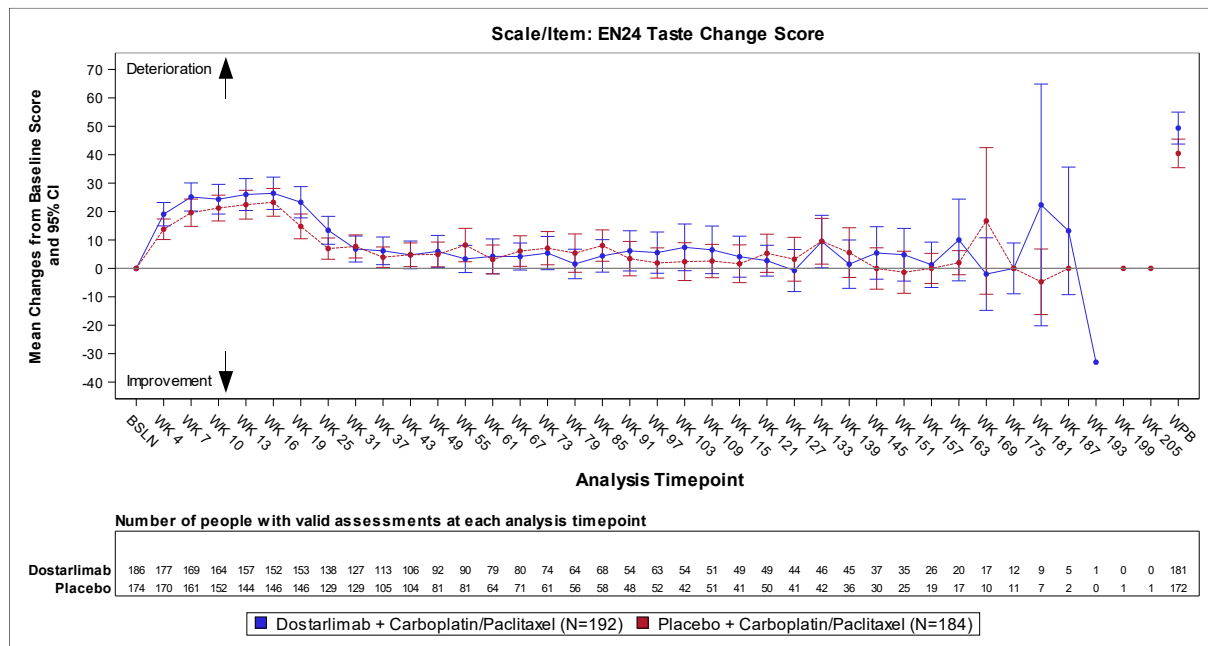


Abbildung 4-66: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-55 und Abbildung 4-66 zeigen, dass die Werte der Symptomskala „Geschmacksveränderung“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, eine initiale Verschlechterung aufwiesen mit einer geringfügig stärkeren Ausprägung der Effektstärke im Dostarlimab-Arm. In beiden Studienarmen nahm die Effektstärke im Studienverlauf ab, sodass ab Woche 31 nur noch eine geringfügige Verschlechterung beobachtet wurde. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der Globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die drei Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> besteht aus 30 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität sowie zu einzelnen krankheits- oder therapiebedingten Symptomen. Dabei setzt sich der EORTC QLQ-C30 aus fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), sechs Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) sowie einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus zusammen. Die Items des globalen Gesundheitsstatus werden auf einer Skala von 1 bis 7 und die Items der fünf Funktionsskalen auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet. Hohe Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-Skala sind mit einer besseren Funktionsfähigkeit oder einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Hierbei entspricht eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore einer Minimal Clinically Important Difference (MCID). Der <u>EORTC QLQ-EN24</u> ist ein Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30, der spezifisch die Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschreibt. Er besteht aus 24 Fragen zu körperlichen, emotionalen und sozialen Problemen betroffener Patientinnen. Dabei setzt er sich aus zehn Symptomskalen (Lymphödem, urologische Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, eingeschränkte Körperwahrnehmung, sexuelle/vaginale Probleme, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel- und Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz, Haarausfall, Geschmacksveränderung) und drei Funktionsskalen (sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss) zusammen. Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Analog zum EORTC QLQ-C30 stellt ein hoher Wert auf den Symptomskalen ein höheres Maß an Symptomen oder Problemen und ein hoher Wert auf den Funktionsskalen eine bessere Funktionsfähigkeit oder eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert im Gesamtscore entspricht einer MCID.

Studie	Operationalisierung
	Die Datenerhebung der Fragebögen erfolgte während des Studienbehandlungszeitraums zu den geplanten Visiten (Baseline, jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für sechs Zyklen und nachfolgend jeweils an Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus). Nach Behandlungsabbruch wurden sie zu den End-of-Treatment (EOT)-Visiten, zum Safety-Follow-up und alle 90 Tage (± 14 Tage) während des Survival-Follow-up erhoben. Für alle Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 22. September 2023 verwendet. Alle Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf denjenigen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-ITT-Population). Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24). Es wird die Anzahl der Patientinnen mit erster klinisch relevanter verschlechterter bzw. verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte angegeben. Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt. Ergänzende Auswertungen über den Studienverlauf In diese Analysen und grafische Darstellungen fließen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (bzgl. Sicherheit und Überleben) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für ein PRO von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon, bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zur Randomisierung den entsprechenden Analysevisiten mit dazugehörigen Zeitfenstern zugeordnet. Dies gilt insbesondere auch für die Daten, die zu EOT und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden. In den Analysen und grafischen Darstellungen werden dann diese Analysevisiten mit dazugehörigem Zeitfenster anstelle der Visiten verwendet. MMRM (Mixed-Model-For-Repeated-Measurements) Ergänzend wurden Auswertungen zur mittleren Änderung während der Behandlung, berechnet auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures; MMRM), durchgeführt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde bei statistischer Signifikanz der LS-Mean Difference eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), in Form von Hedges'g, berechnet. Die vollständigen Analyseergebnisse und grafischen Darstellungen zum Verlauf der MMRM-Analysen über den Beobachtungszeitraum sind in Anhang 4-G dargestellt. Deskriptive Auswertung der Veränderung im Studienverlauf Weiter wird eine Auswertung über die Veränderung im Vergleich zur Baseline über den Studienverlauf der einzelnen Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Hierzu werden zu jedem Item der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt tabellarisch

Studie	Operationalisierung
	dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Die Daten und Darstellungen beziehen sich auf die Veränderung zur Baseline und somit auf die Anzahl an Patientinnen, für die zum Zeitpunkt der Baseline und dem entsprechenden Zeitfenster Daten zur Verfügung standen. In Anhang 4-G finden sich zusätzlich Daten für die gesamte Anzahl der Patientinnen, für die Daten für das entsprechende Zeitfenster zur Verfügung standen, unabhängig von der Baseline.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)						
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-EN24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der pMMR-ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen zwischen 76,0 % (EOT) und 100 % und somit durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 lagen die erwartbaren Rücklaufquoten zwischen 74,7 % (EOT) und 100 %. Fragen zum EORTC QLQ-EN24 Item

„Sexueller Genuss“ mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Diese Fragen wurden zu Baseline von 22,1 % der Patientinnen der gesamten pMMR-ITT-Population beantwortet. Für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte wurde die Rücklaufquote basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Rücklaufquoten für das Item „Sexueller Genuss“ lagen zwischen 40,3 % (EOT) und 100 %.

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

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als niedrig bewertet.

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

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

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung/Verbesserung

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	192	137 (71,4)	3,4 [2,8; 4,1]	184	129 (70,1)	3,8 [2,3; 6,1]	0,97 [0,762; 1,238]	0,8325
Körperliche Funktion	192	133 (69,3)	2,8 [2,2; 3,5]	184	123 (66,8)	4,2 [2,8; 7,1]	1,20 [0,933; 1,532]	0,1559
Rollenfunktion	192	145 (75,5)	2,4 [2,1; 3,0]	184	132 (71,7)	3,1 [2,1; 4,2]	1,13 [0,893; 1,440]	0,2976

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Emotionale Funktion	192	98 (51,0)	13,9 [7,7; 25,3]	184	100 (54,3)	9,3 [6,1; 17,8]	0,88 [0,664; 1,164]	0,3754
Kognitive Funktion	192	140 (72,9)	3,5 [2,3; 4,2]	184	142 (77,2)	2,5 [2,1; 3,5]	0,88 [0,692; 1,114]	0,2911
Soziale Funktion	192	139 (72,4)	2,8 [2,1; 3,5]	184	125 (67,9)	3,3 [2,2; 5,5]	1,14 [0,890; 1,451]	0,3068
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen								
Sexuelles Interesse	192	39 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	184	27 (14,7)	NBB [NBB; NBB]	1,43 [0,878; 2,346]	0,1503
Sexuelle Aktivität	192	23 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	184	18 (9,8)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,668; 2,299]	0,4894
Sexueller Genuss	192	13 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	184	10 (5,4)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,470; 2,504]	0,8480
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1202 und Tabelle 2.1902 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch eine der übrigen Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 4-67 bis Abbildung 4-75 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

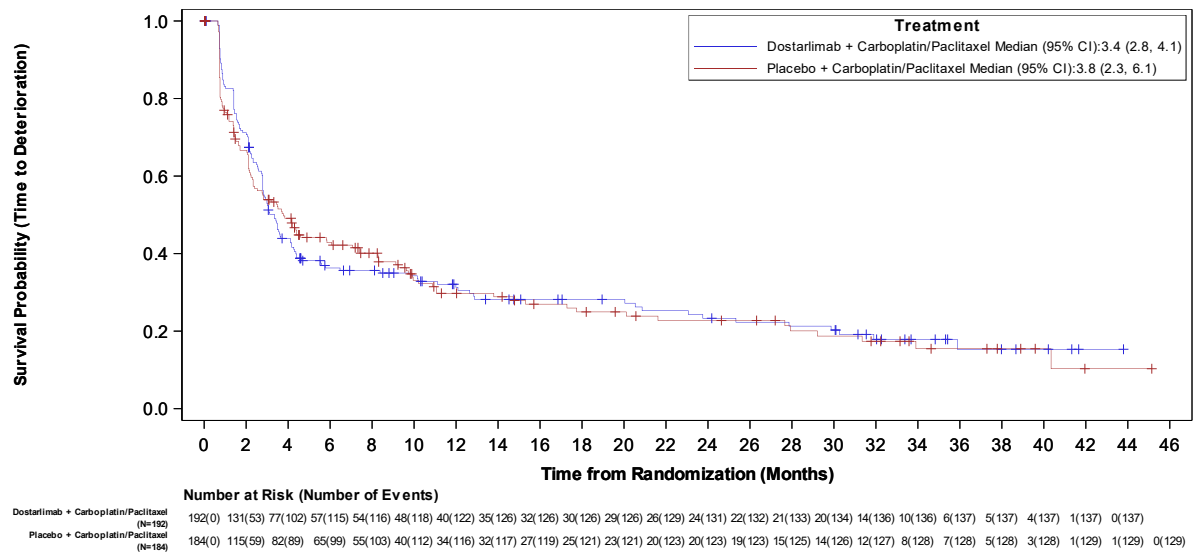


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

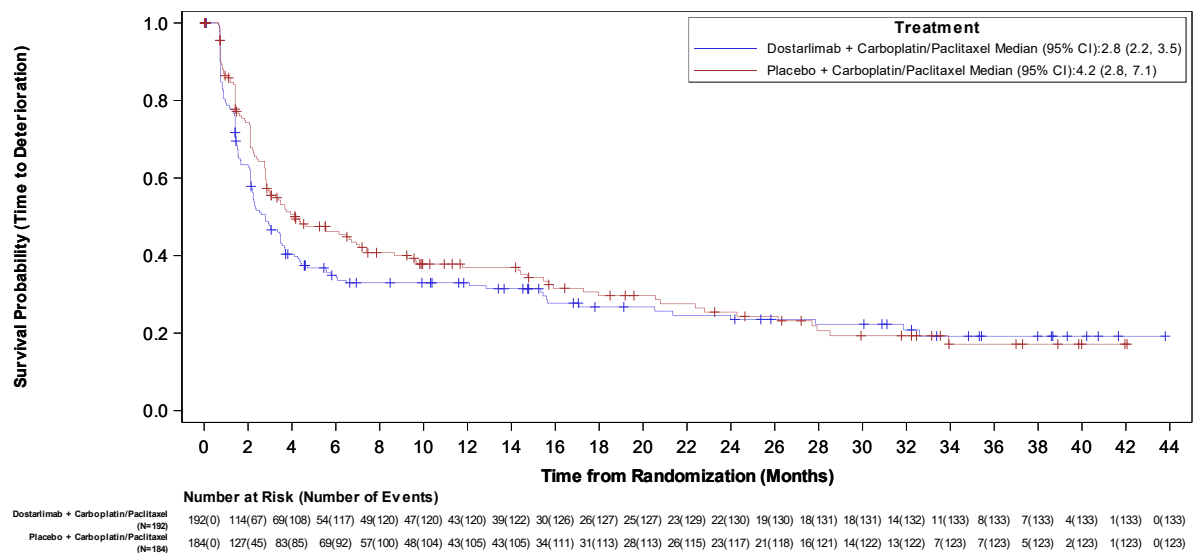


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

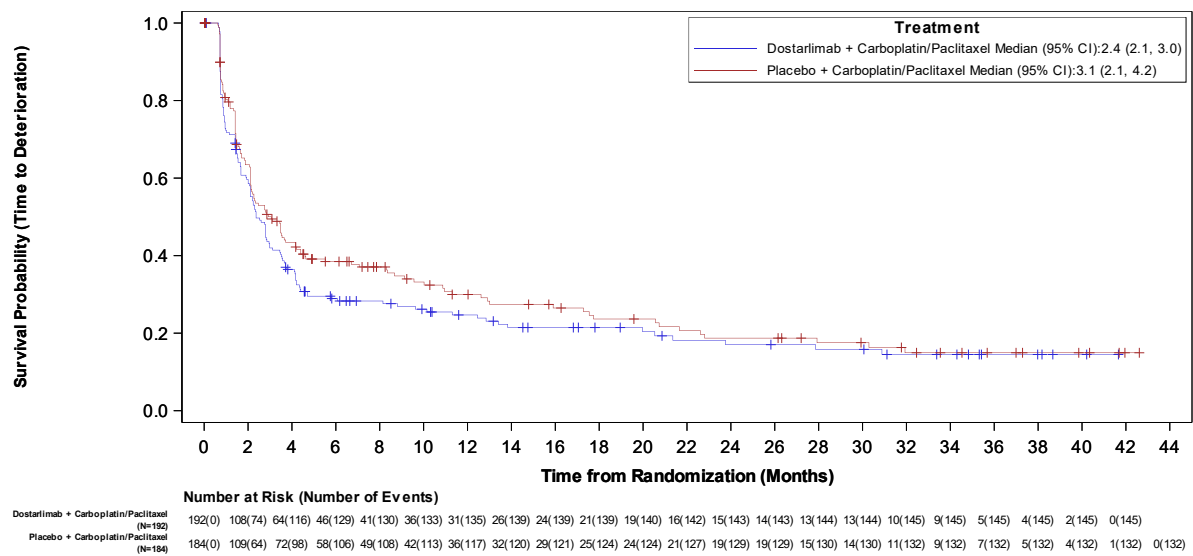


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

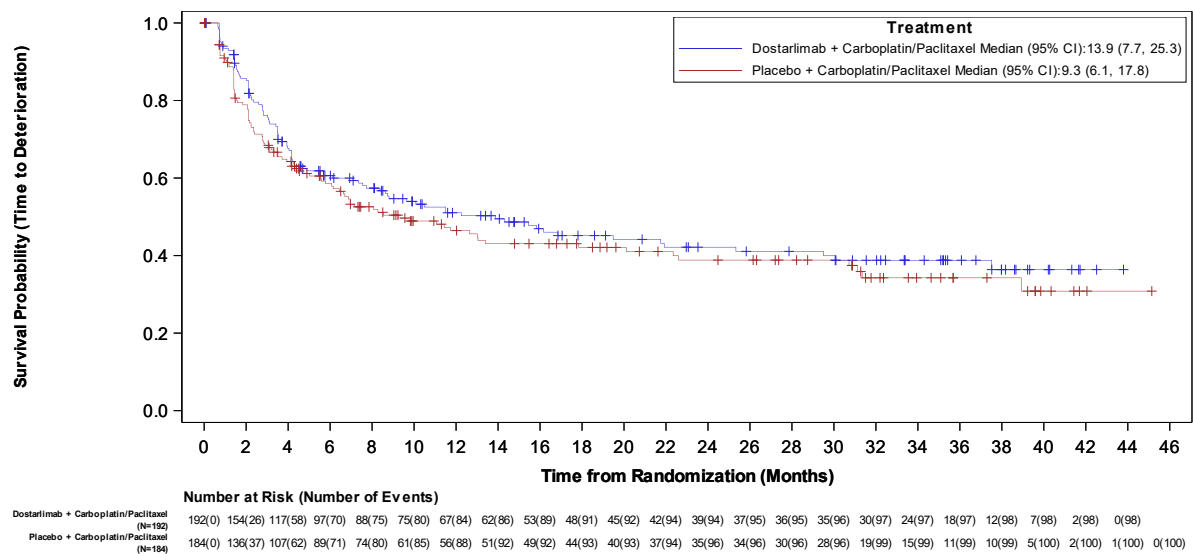


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

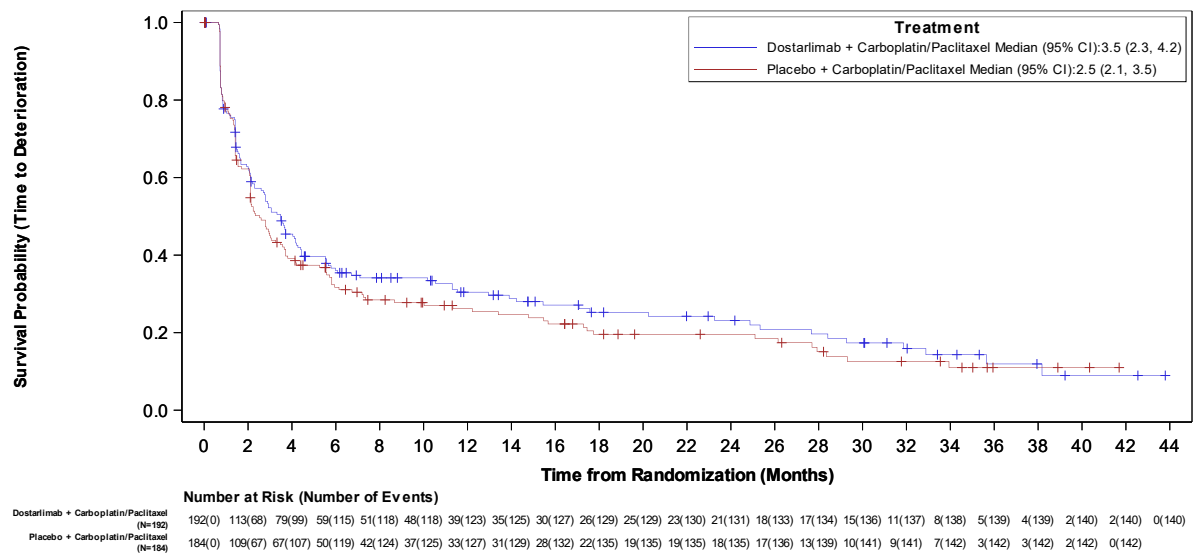


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

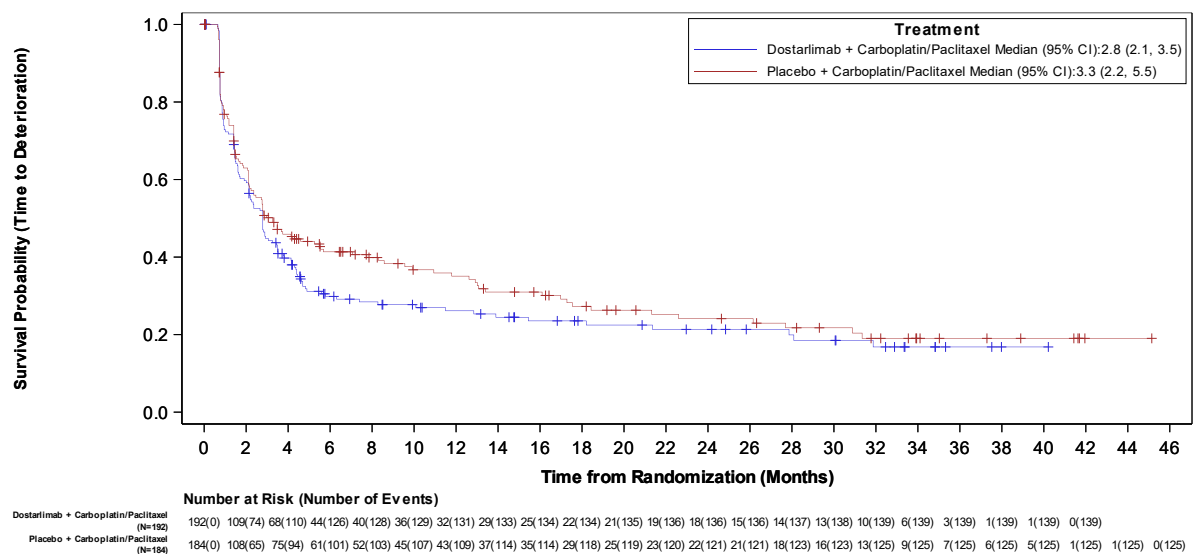


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

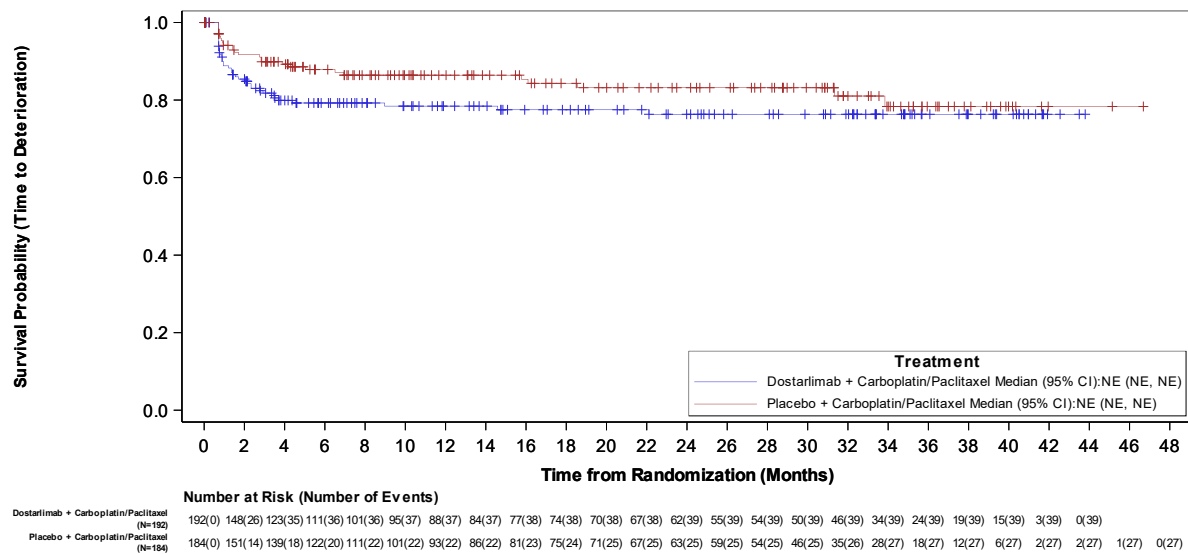


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

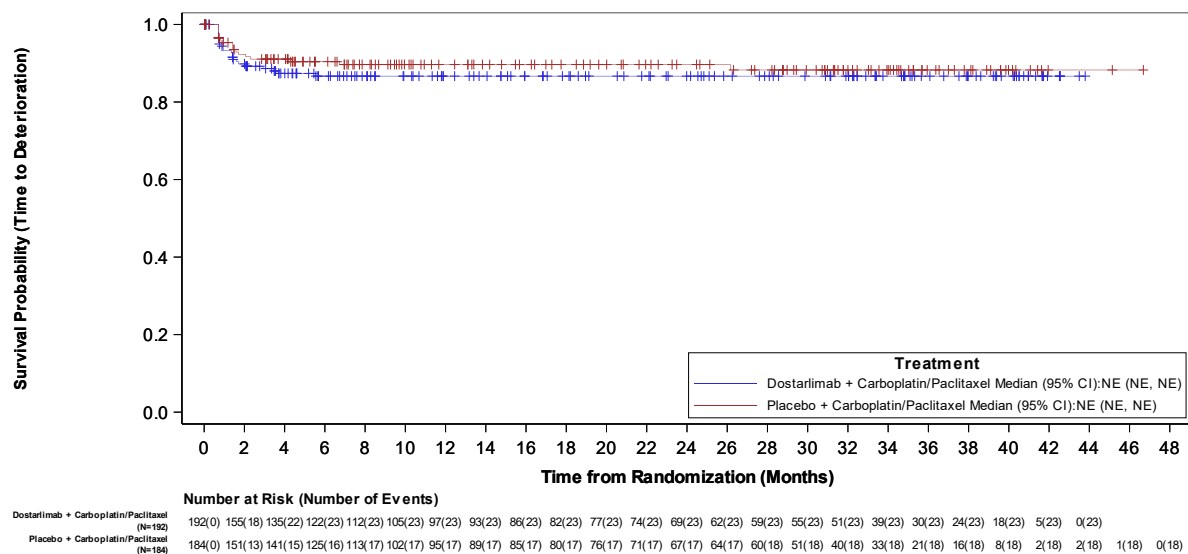


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

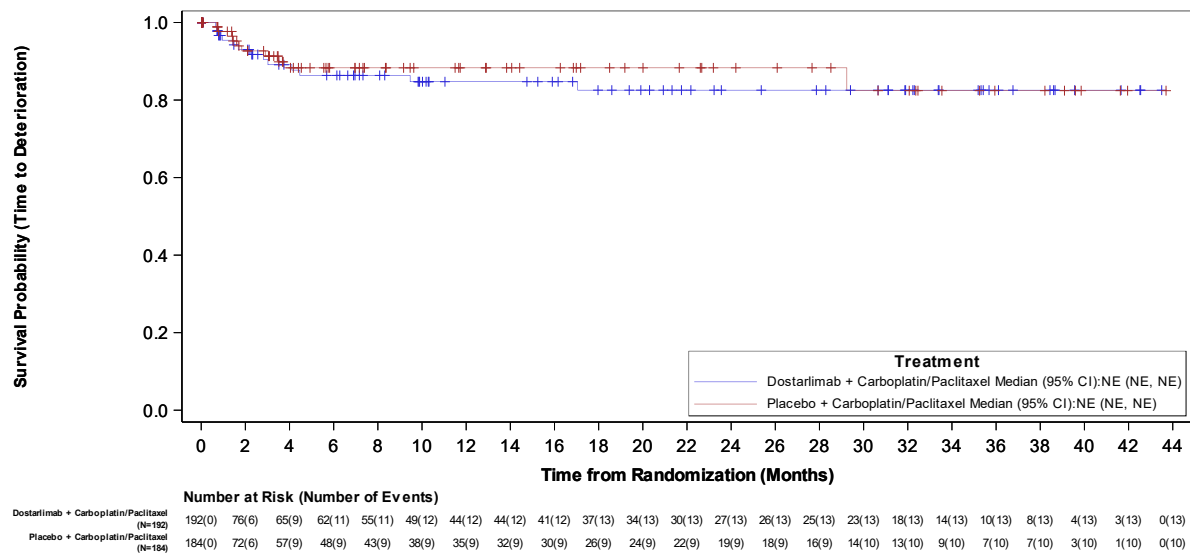


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	192	89 (46,4)	12,6 [6,3; NBB]	184	91 (49,5)	14,3 [2,8; NBB]	1,07 [0,799; 1,437]	0,6360
Körperliche Funktion	192	70 (36,5)	NBB [26,9; NBB]	184	62 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,611; 1,217]	0,4047
Rollenfunktion	192	79 (41,1)	NBB [10,8; NBB]	184	71 (38,6)	NBB [16,4; NBB]	0,87 [0,633; 1,209]	0,4073
Emotionale Funktion	192	98 (51,0)	8,7 [4,6; 23,1]	184	82 (44,6)	32,2 [4,4; NBB]	0,89 [0,666; 1,201]	0,4373
Kognitive Funktion	192	67 (34,9)	NBB [NBB; NBB]	184	62 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,681; 1,368]	0,8417
Soziale Funktion	192	77 (40,1)	NBB [11,0; NBB]	184	71 (38,6)	NBB [29,2; NBB]	0,95 [0,689; 1,319]	0,7558

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen								
Sexuelles Interesse	192	54 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	184	60 (32,6)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,848; 1,786]	0,2743
Sexuelle Aktivität	192	54 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	184	48 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	0,91 [0,613; 1,344]	0,6205
Sexueller Genuss	192	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	184	8 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,485; 3,583]	0,5866
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte oder des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1202 und Tabelle 2.1902 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

EORTC QLQ-C30

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch eine der übrigen Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung.

EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung.

In Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-84 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 dargestellt.

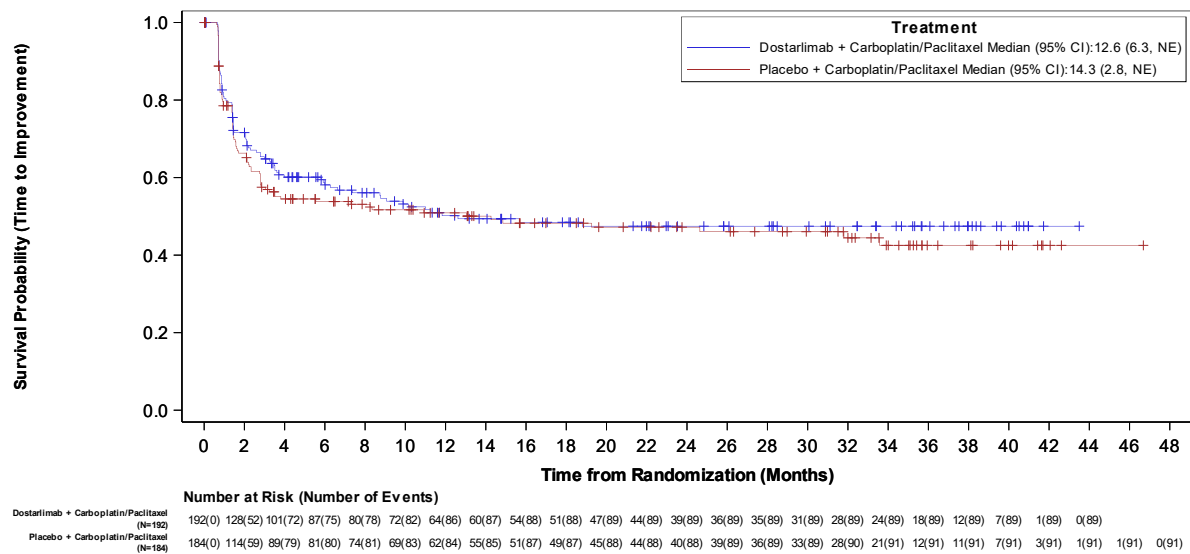


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

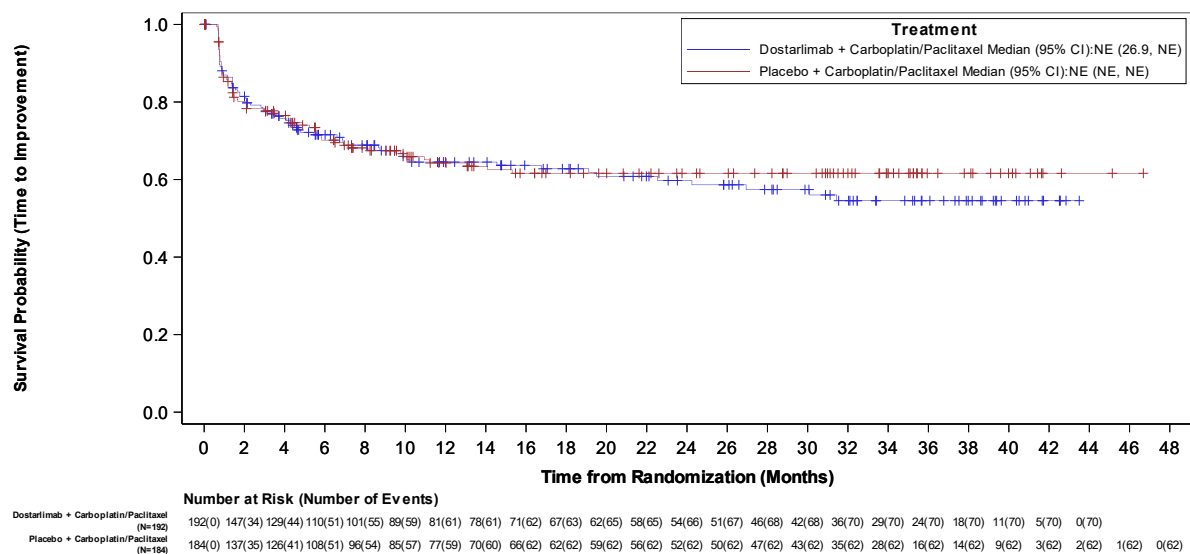


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

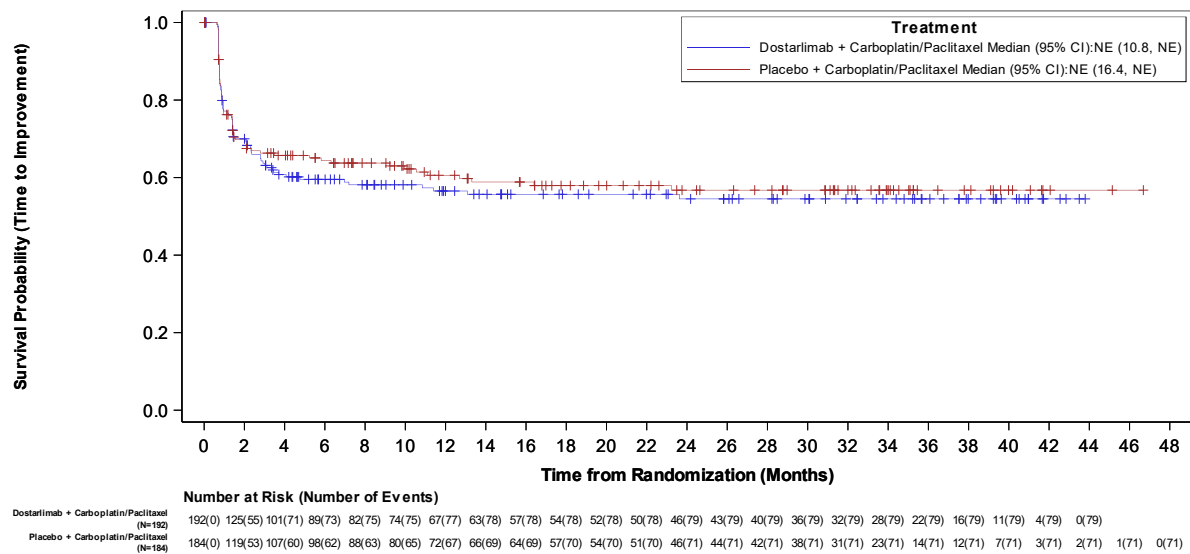


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

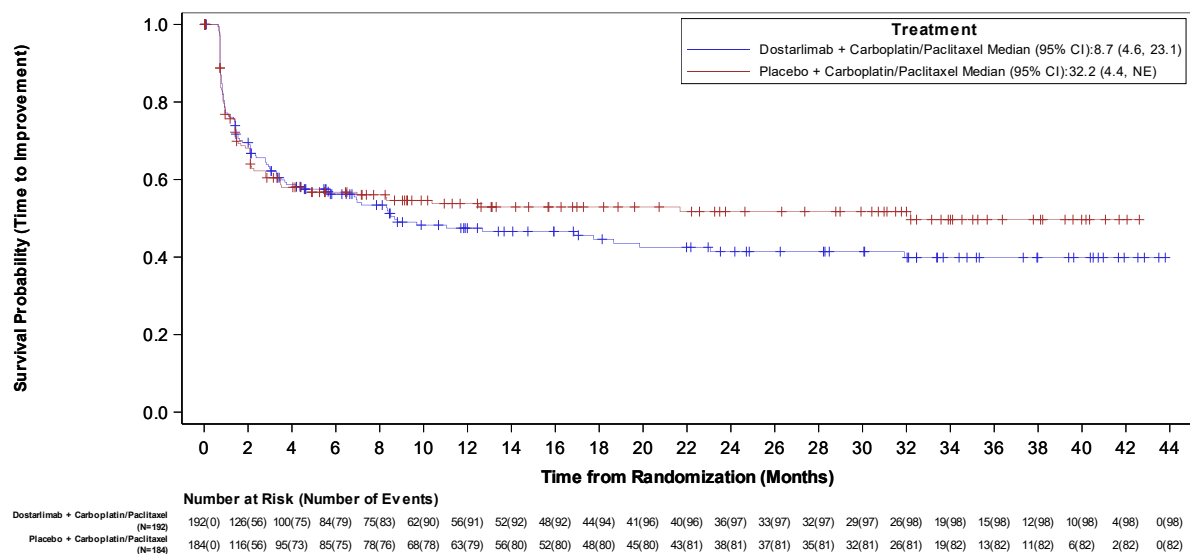


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

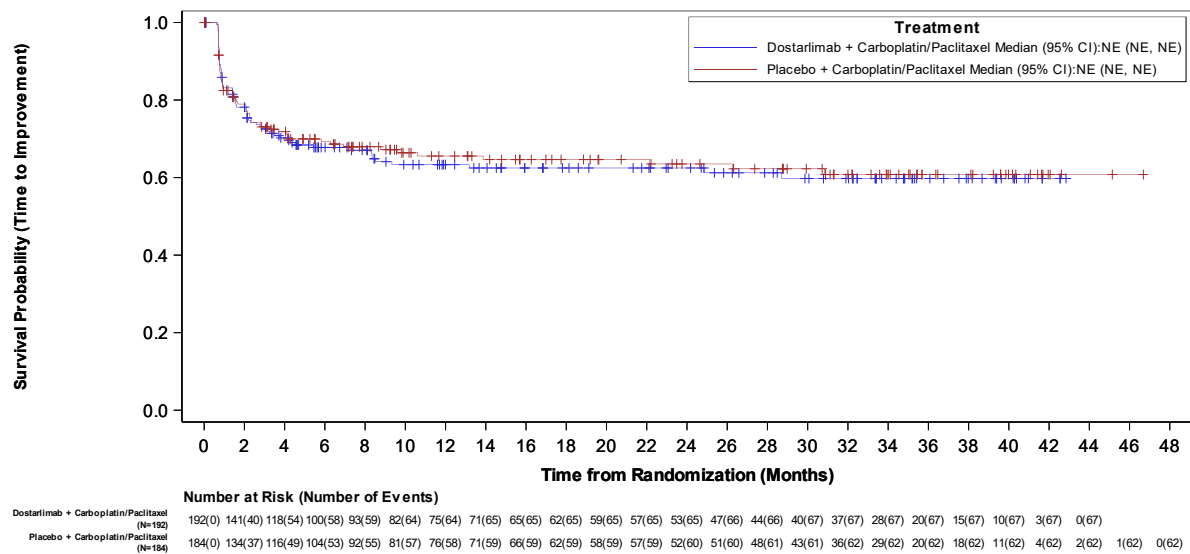


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

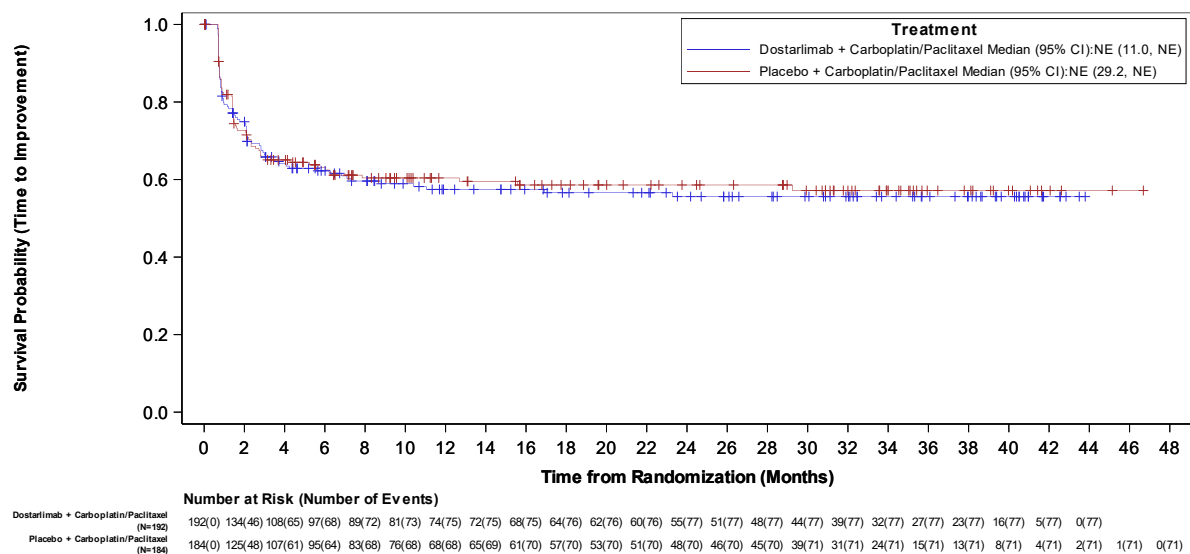


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

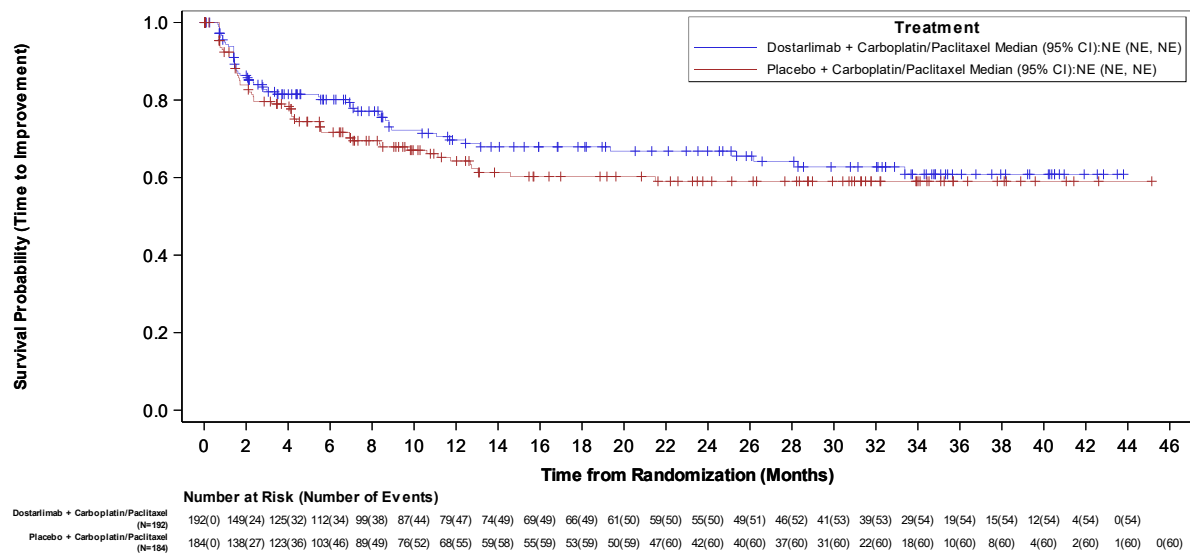


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

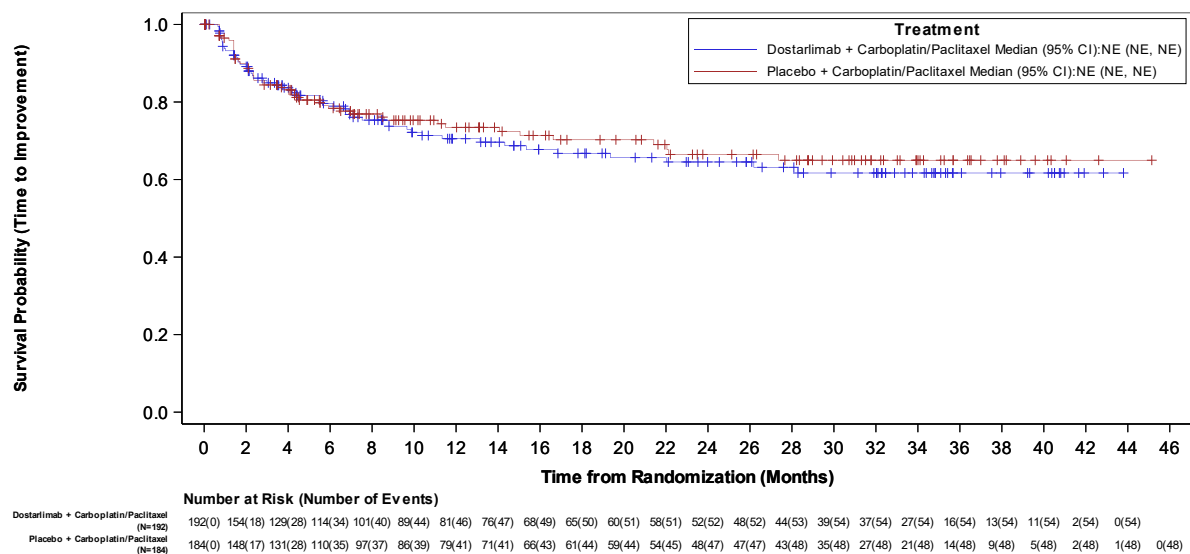


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

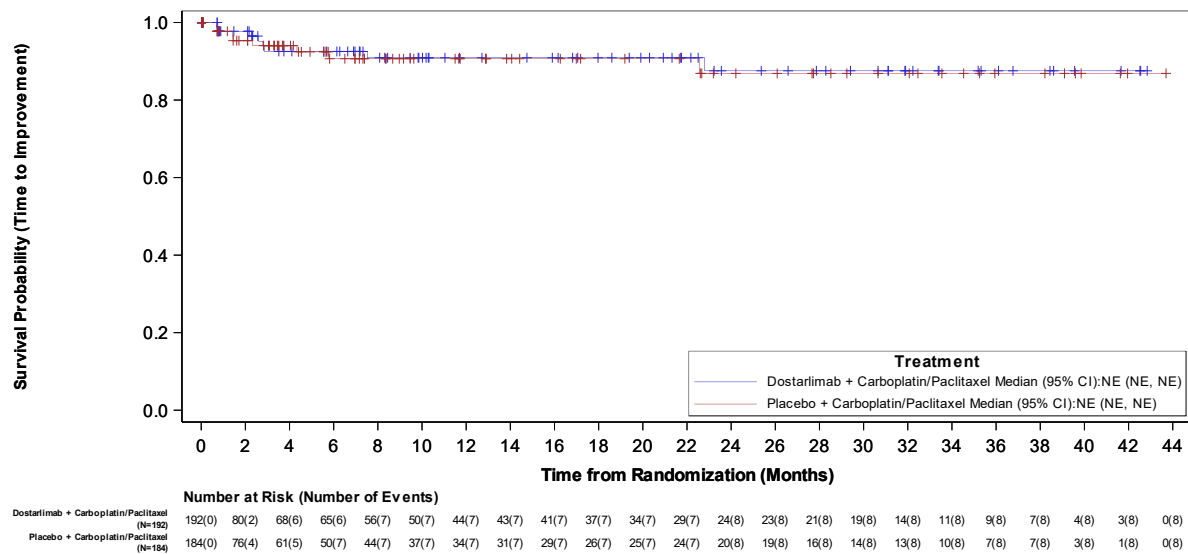


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	LS Mean Difference ^e [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^f [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	192	181 (94,3)	-2,5 [-4,4; -0,5]	184	176 (95,7)	-1,9 [-4,0; 0,3]	-0,6 [-3,6; 2,3] 0,6818	-0,04 [-0,25; 0,16]
Körperliche Funktion	192	180 (93,8)	-7,4 [-9,5; -5,3]	184	176 (95,7)	-5,1 [-7,4; -2,7]	-2,4 [-5,5; 0,8] 0,1398	-0,16 [-0,36; 0,05]
Rollenfunktion	192	179 (93,2)	-8,3 [-11,2; -5,5]	184	176 (95,7)	-3,7 [-6,7; -0,7]	-4,6 [-8,8; -0,4] 0,0305	-0,23 [-0,44; -0,02]
Emotionale Funktion	192	181 (94,3)	1,7 [-0,2; 3,7]	184	176 (95,7)	2,9 [0,8; 4,9]	-1,2 [-4,0; 1,7] 0,4275	-0,08 [-0,29; 0,12]

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt(e)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	LS Mean ^d [95 %-KI]	LS Mean Difference ^e [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^f [95 %-KI]
Kognitive Funktion	192	181 (94,3)	-7,1 [-9,2; -5,1]	184	176 (95,7)	-4,8 [-7,0; -2,6]	-2,4 [-5,4; 0,6] 0,1234	-0,16 [-0,37; 0,04]
Soziale Funktion	192	181 (94,3)	-5,4 [-8,0; -2,8]	184	175 (95,1)	-1,8 [-4,5; 1,0]	-3,6 [-7,4; 0,1] 0,0583	-0,20 [-0,41; 0,01]
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen								
Sexuelles Interesse	192	168 (87,5)	-0,3 [-2,5; 1,8]	184	162 (88,0)	2,5 [0,3; 4,7]	-2,8 [-5,9; 0,3] 0,0726	-0,20 [-0,41; 0,02]
Sexuelle Aktivität	192	170 (88,5)	0,7 [-1,1; 2,5]	184	162 (88,0)	1,3 [-0,6; 3,1]	-0,6 [-3,1; 2,0] 0,6760	-0,05 [-0,26; 0,17]
Sexueller Genuss	192	29 (15,1)	-0,9 [-9,3; 7,4]	184	35 (19,0)	-5,4 [-13,7; 3,0]	4,4 [-7,4; 16,3] 0,4579	0,18 [-0,31; 0,68]
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Anzahl der Patientinnen, die in die Analyse eingingen								
d: Mittlere Änderung in Studienverlauf berechnet mittels MMRM								
e: Berechnet mittels MMRM. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen dar								
f: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1102 und Tabelle 2.1802 (⁴⁸ GSK, 2024)								

EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied für die Funktionsskala „Rollenfunktion“. Da das 95 %-KI der SMD den Wert -0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen.

EORTC QLQ-EN24

Für den EORTC QLQ-EN24 zeigte sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-C30***Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	68,0 (20,42)	70,6 (20,06)
Median (Q1; Q3)	67,0 (50,0; 83,0)	75,0 (58,0; 83,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	1,7 (16,46)	-0,2 (19,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-50; 75	-59; 66
Woche 7		
n ^b	169	165
Mittelwert (SD)	0,6 (19,77)	2,6 (19,39)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 9,0)	0 (-8,0; 16,0)
Min, Max	-66; 83	-67; 67
Woche 10		
n ^b	166	156
Mittelwert (SD)	-0,3 (20,15)	-0,3 (21,61)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 9,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-58; 83	-92; 67
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	-1,2 (23,05)	-0,6 (20,28)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 9,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-84; 83	-58; 67
Woche 16		
n ^b	152	148
Mittelwert (SD)	-4,0 (23,92)	-1,5 (22,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-67; 83	-66; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 19		
n ^b	153	150
Mittelwert (SD)	-2,8 (21,91)	-1,3 (20,97)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 8,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-50; 83	-58; 67
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-0,3 (21,83)	1,1 (20,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 9,0)	0 (-9,0; 16,0)
Min, Max	-67; 75	-58; 75
Woche 31		
n ^b	127	132
Mittelwert (SD)	1,0 (22,32)	0,5 (18,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 16,0)	0 (-9,0; 9,0)
Min, Max	-50,0; 100	-50; 75
Woche 37		
n ^b	113	107
Mittelwert (SD)	3,9 (21,81)	0,5 (19,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 17,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-58; 83	-58; 58
Woche 43		
n ^b	105	106
Mittelwert (SD)	2,3 (22,87)	-0,7 (19,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 16,0)	0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-75; 92	-50; 58
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	1,9 (22,68)	0,2 (20,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-12,5; 16,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-50; 100	-75; 58
Woche 55		
n ^b	90	83
Mittelwert (SD)	0,7 (22,49)	-3,7 (22,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 16,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-83; 92	-83; 58

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	0,4 (22,15)	0,6 (22,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 8,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-50; 67
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	0 (23,59)	0,3 (22,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 9,0)	0 (-16,0; 12,5)
Min, Max	-50; 100	-75; 58
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	1,2 (24,36)	-3,7 (21,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 16,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 59
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	2,7 (20,57)	-0,9 (22,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 16,0)	0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-42; 83	-50; 66
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	3,4 (22,97)	-1,0 (19,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 17,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-66; 67	-50; 59
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	3,5 (26,76)	-5,1 (26,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-100; 83	-92; 50
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	1,6 (25,41)	-2,1 (21,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,5; 9,0)
Min, Max	-66; 83	-59; 50

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	5,0 (23,29)	-0,2 (20,56)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 17,0)	0 (-16,0; 9,0)
Min, Max	-50; 83	-33; 67
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	1,3 (23,46)	0,5 (20,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 16,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-66; 83	-33; 58
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	5,6 (26,21)	-3,5 (21,98)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-100; 83	-50; 50
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	0,7 (17,36)	-4,5 (23,76)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	0 (-17,0; 8,5)
Min, Max	-50; 42	-66; 50
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	7,7 (23,82)	-2,3 (22,11)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-50; 83	-50; 50
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	5,5 (20,92)	-1,0 (22,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-50; 67	-58; 50
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	6,8 (22,27)	-4,8 (25,38)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 17,0)	0 (-25,0; 8,0)
Min, Max	-25; 83	-67; 59

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	2,2 (21,50)	3,4 (18,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-42; 42	-17; 50
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	3,3 (24,36)	0,9 (27,03)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-50; 83	-50; 59
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-2,1 (24,84)	0 (20,55)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 9,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-50; 83	-41; 50
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	1,9 (24,53)	3,5 (25,24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-66; 67	-50; 50
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	2,3 (23,59)	-4,7 (23,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 16,0)	0 (-25,0; 16,0)
Min, Max	-34; 67	-50; 25
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-4,3 (23,39)	-9,0 (17,00)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-17,0; 8,5)	-9,0 (-16,0; 8,0)
Min, Max	-50; 33	-33; 17
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-16,9 (45,11)	-2,0 (20,07)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-25,0; 16,0)	-4,5 (-16,0; 16,5)
Min, Max	-92; 41	-33; 25

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-5,0 (19,66)	-12,5 (4,95)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-9,0; 9,0)	-12,5 (-16,0; -9,0)
Min, Max	-34; 17	-16; -9
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	33,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	33,0 (33,0; 33,0)	
Min, Max	33; 33	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		25,0 (-)
Median (Q1; Q3)		25,0 (25,0; 25,0)
Min, Max		25; 25
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-25,5 (23,02)	-24,2 (25,01)
Median (Q1; Q3)	-25,0 (-34,0; -16,0)	-17,0 (-41,0; -9,0)
Min, Max	-100; 25	-92; 58
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	15,1 (19,67)	13,1 (18,12)
Median (Q1; Q3)	9,0 (0; 25,0)	16,0 (0; 25,0)
Min, Max	-50; 100	-42; 75
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

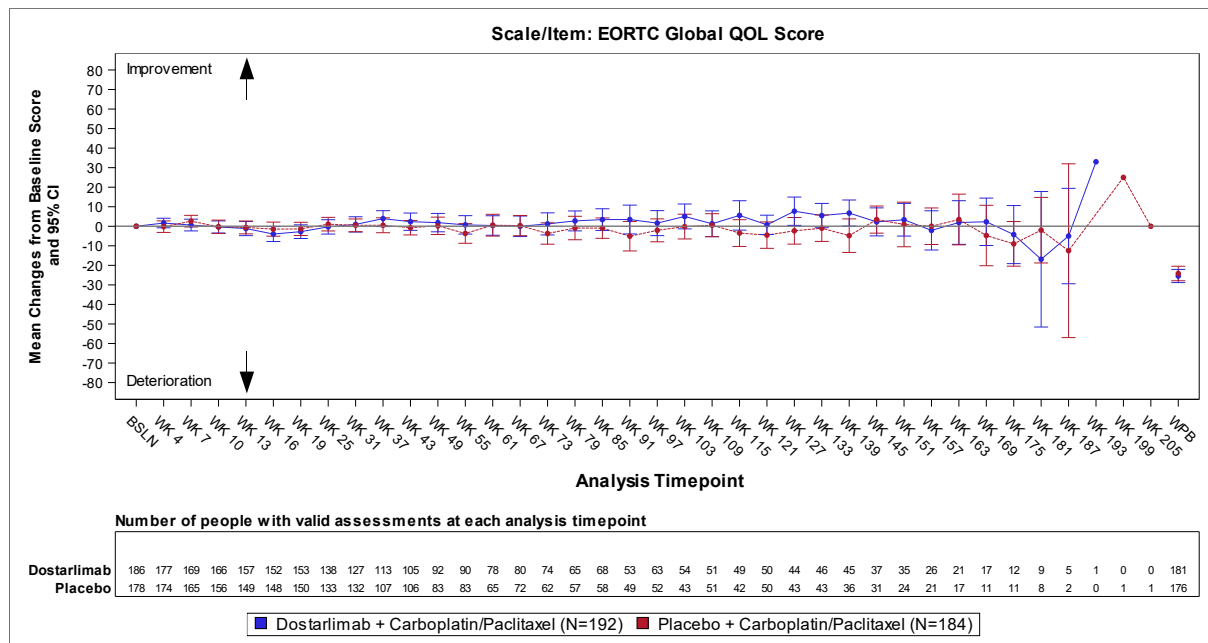


Abbildung 4-85: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-61 und Abbildung 4-85 zeigen, dass die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten, wobei Patientinnen im Kontrollarm tendenziell geringfügig bessere Werte aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Körperliche Funktion

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	185	178

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	78,7 (20,42)	78,8 (20,88)
Median (Q1; Q3)	87,0 (67,0; 93,0)	80,0 (67,0; 93,0)
Min, Max	13; 100	7; 100
Woche 4		
n ^b	176	174
Mittelwert (SD)	-2,6 (15,57)	0,4 (12,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 6,0)	0 (-6,0; 7,0)
Min, Max	-74; 53	-47; 40
Woche 7		
n ^b	169	164
Mittelwert (SD)	-3,8 (16,33)	-0,9 (14,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-53; 60	-67; 53
Woche 10		
n ^b	165	155
Mittelwert (SD)	-5,6 (19,32)	-2,9 (17,53)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-14,0; 0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-80; 60	-80; 67
Woche 13		
n ^b	156	148
Mittelwert (SD)	-5,9 (20,91)	-5,8 (17,21)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 0)	0 (-13,0; 6,0)
Min, Max	-80; 67	-60; 40
Woche 16		
n ^b	151	149
Mittelwert (SD)	-7,8 (24,59)	-7,1 (20,30)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 7,0)	-6,0 (-14,0; 6,0)
Min, Max	-86; 60	-74; 60
Woche 19		
n ^b	152	149
Mittelwert (SD)	-8,9 (24,38)	-6,4 (19,59)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 0)	-6,0 (-20,0; 7,0)
Min, Max	-80; 67	-73; 60
Woche 25		
n ^b	137	132

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-6,4 (22,40)	-3,5 (20,00)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-67; 60	-74; 54
Woche 31		
n ^b	125	132
Mittelwert (SD)	-5,6 (22,17)	-4,9 (19,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 6,0)	0 (-13,0; 6,5)
Min, Max	-80; 67	-69; 67
Woche 37		
n ^b	113	105
Mittelwert (SD)	0,3 (18,70)	-1,8 (19,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-7,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-53; 67	-53; 67
Woche 43		
n ^b	102	106
Mittelwert (SD)	-0,6 (17,87)	-2,0 (17,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-8,0; 7,0)
Min, Max	-53; 67	-60; 54
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	-2,9 (19,51)	-0,6 (19,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-60; 60	-67; 60
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	-2,8 (19,98)	-5,3 (22,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-86; 67	-93; 54
Woche 61		
n ^b	78	64
Mittelwert (SD)	-1,2 (19,31)	-0,1 (19,73)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-40; 67	-47; 54
Woche 67		
n ^b	80	72

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-5,1 (19,30)	-2,9 (18,61)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-13,0; 3,0)
Min, Max	-53; 67	-60; 60
Woche 73		
n ^b	72	62
Mittelwert (SD)	-4,1 (20,36)	-3,0 (21,60)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-13,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-50; 67	-60; 60
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	-2,8 (18,94)	-3,4 (23,09)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-47; 60	-54; 60
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-4,2 (21,07)	-1,3 (22,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-14,0; 10,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-73; 60	-47; 80
Woche 91		
n ^b	53	48
Mittelwert (SD)	-4,9 (20,35)	-1,1 (20,51)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-60; 54	-34; 60
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-5,7 (20,77)	-1,5 (22,45)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-20,0; 6,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-80; 54	-73; 60
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-2,1 (18,15)	-0,5 (18,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-46; 60	-40; 54
Woche 109		
n ^b	51	51

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-2,8 (20,48)	-1,9 (19,04)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-53; 60	-40; 60
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	-2,1 (17,77)	-5,8 (23,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 7,0)	-3,0 (-14,0; 7,0)
Min, Max	-40; 47	-80; 54
Woche 121		
n ^b	50	49
Mittelwert (SD)	-4,8 (15,31)	-3,8 (21,13)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-53; 33	-60; 40
Woche 127		
n ^b	44	42
Mittelwert (SD)	-0,7 (17,47)	-2,6 (25,25)
Median (Q1; Q3)	-3,0 (-10,5; 6,5)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-33; 47	-80; 60
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-4,3 (18,17)	-2,8 (25,40)
Median (Q1; Q3)	0 (-14,0; 7,0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-54; 47	-80; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-3,2 (21,22)	-6,8 (23,84)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-14,0; 7,0)	0 (-18,5; 7,0)
Min, Max	-40; 54	-74; 60
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-5,0 (19,90)	0,9 (18,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-13,0; 6,0)	0 (-7,0; 7,0)
Min, Max	-53; 27	-53; 54
Woche 151		
n ^b	35	24

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-4,7 (19,91)	-0,3 (19,10)
Median (Q1; Q3)	-6,0 (-13,0; 7,0)	0 (-13,0; 3,5)
Min, Max	-73; 40	-40; 60
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-9,6 (22,60)	-2,6 (22,07)
Median (Q1; Q3)	-13,0 (-26,0; 0)	0 (-13,0; 7,0)
Min, Max	-66; 54	-60; 47
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-5,7 (20,82)	2,2 (19,77)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-20,0; 0)	0 (-7,0; 0)
Min, Max	-40; 34	-27; 54
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-4,7 (22,07)	-2,2 (14,13)
Median (Q1; Q3)	-7,0 (-20,0; 7,0)	0 (-17,0; 13,0)
Min, Max	-40; 40	-27; 14
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-8,9 (14,25)	-0,1 (11,67)
Median (Q1; Q3)	-6,5 (-20,0; 3,0)	0 (-13,0; 13,0)
Min, Max	-33; 13	-14; 20
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-16,3 (30,86)	1,1 (9,39)
Median (Q1; Q3)	-14,0 (-20,0; -13,0)	0 (0; 6,5)
Min, Max	-80; 27	-17; 13
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-24,2 (18,95)	-6,5 (9,19)
Median (Q1; Q3)	-27,0 (-40,0; -20,0)	-6,5 (-13,0; 0)
Min, Max	-40; 6	-13; 0
Woche 193		
n ^b	1	0

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	13,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	13,0 (13,0; 13,0)	
Min, Max	13; 13	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	-28,8 (23,42)	-24,6 (23,73)
Median (Q1; Q3)	-27,0 (-46,0; -7,0)	-20,0 (-40,0; -6,0)
Min, Max	-86; 26	-93; 20
Post-Baseline Maximum		
n ^b	180	176
Mittelwert (SD)	9,6 (16,23)	9,6 (15,13)
Median (Q1; Q3)	7,0 (0; 14,0)	7,0 (0; 14,0)
Min, Max	-60; 67	-27; 80
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

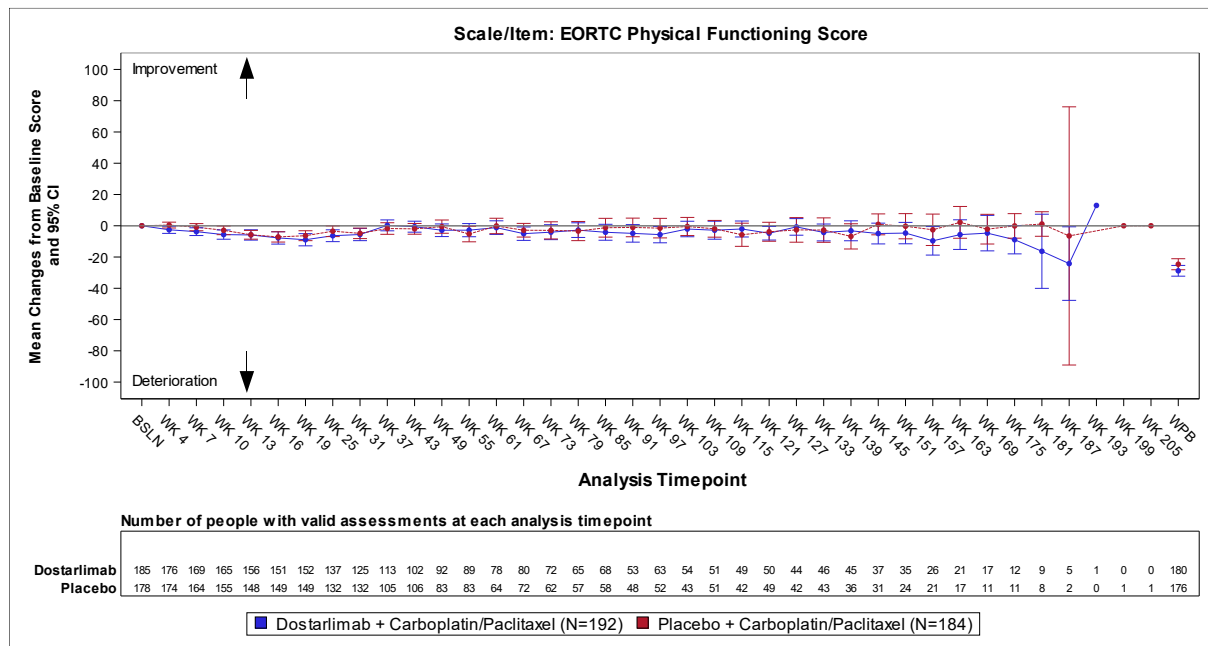


Abbildung 4-86: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-62 und Abbildung 4-86 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, initial eine geringfügige Verschlechterung zum Ausgangsniveau aufwiesen. Ab Woche 37 schwankten die Werte von Patientinnen beider Behandlungsarme um das Ausgangsniveau, wobei bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, tendenziell geringfügig schlechtere Werte aufwiesen. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Rollenfunktion

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	184	178
Mittelwert (SD)	76,1 (27,42)	79,2 (27,53)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	83,0 (67,0; 100,0)	91,5 (67,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	175	173
Mittelwert (SD)	-1,1 (23,57)	1,8 (24,04)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 83	-67; 100
Woche 7		
n ^b	168	163
Mittelwert (SD)	-1,3 (27,73)	0,4 (26,85)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-83; 100
Woche 10		
n ^b	163	156
Mittelwert (SD)	-3,7 (31,44)	-2,8 (30,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 13		
n ^b	154	149
Mittelwert (SD)	-4,6 (33,29)	-3,4 (30,32)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	150	149
Mittelwert (SD)	-10,5 (36,41)	-8,3 (32,63)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 19		
n ^b	151	150
Mittelwert (SD)	-11,3 (34,86)	-6,6 (32,01)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-33,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 83	-100; 100
Woche 25		
n ^b	136	133
Mittelwert (SD)	-6,2 (33,03)	-3,1 (33,68)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-83; 100	-100; 100
Woche 31		
n ^b	124	131
Mittelwert (SD)	-0,6 (32,85)	-1,5 (26,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 83	-100; 100
Woche 37		
n ^b	113	107
Mittelwert (SD)	-0,4 (30,53)	-2,7 (28,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 43		
n ^b	103	106
Mittelwert (SD)	-0,8 (28,78)	-2,1 (27,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 83	-83; 83
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	-1,8 (27,65)	0,6 (30,06)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 16,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-100; 83
Woche 55		
n ^b	89	83
Mittelwert (SD)	-0,4 (32,76)	-1,3 (31,31)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-2,6 (35,43)	1,8 (26,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	-2,3 (27,66)	-4,8 (29,92)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 83	-100; 67
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	-1,1 (31,71)	-3,2 (30,59)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 83
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	-0,8 (31,11)	-3,8 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-83; 83
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-2,2 (32,30)	-1,9 (30,34)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	-3,8 (32,73)	-3,8 (34,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 83	-83; 100
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-2,2 (29,83)	-3,2 (31,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-100; 83
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	1,6 (30,87)	3,9 (27,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-67; 83
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	2,4 (31,09)	-2,3 (27,91)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 83
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	-0,7 (35,42)	-3,2 (27,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 17,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 83	-83; 67
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-2,0 (29,27)	-7,3 (29,71)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-83; 83	-67; 50
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	3,0 (30,45)	-1,1 (32,18)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 16,0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-66; 83	-83; 100
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-2,5 (29,14)	-2,3 (31,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,0)	0 (-17,0; 16,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 100
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	0 (29,57)	-5,8 (32,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-17,0; 8,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 67
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-1,9 (34,41)	0 (21,48)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-67; 83	-50; 50
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	0,5 (31,46)	-3,4 (30,28)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 16,0)	0 (-16,8; 8,5)
Min, Max	-100; 67	-100; 67
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-8,3 (36,18)	4,1 (21,68)
Median (Q1; Q3)	-0,2 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 83	-50; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-7,1 (30,90)	6,9 (22,84)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 16,5)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 50	-33; 67
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	0,1 (37,66)	3,3 (10,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 16,0)
Min, Max	-50; 83	-17; 17
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-9,7 (26,06)	1,5 (31,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-25,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 33	-83; 34
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-7,3 (51,46)	0,1 (15,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 17,0)	0 (0; 8,5)
Min, Max	-100; 83	-33; 17
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-23,4 (30,44)	8,0 (11,31)
Median (Q1; Q3)	-34,0 (-50,0; 0)	8,0 (0; 16,0)
Min, Max	-50; 17	0; 16
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	179	176
Mittelwert (SD)	-38,5 (33,34)	-32,7 (34,89)
Median (Q1; Q3)	-34,0 (-67,0; -17,0)	-33,0 (-50,0; -8,0)
Min, Max	-100; 67	-100; 100
Post-Baseline Maximum		
n ^b	179	176
Mittelwert (SD)	14,2 (26,60)	13,7 (24,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-100; 100	-33; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

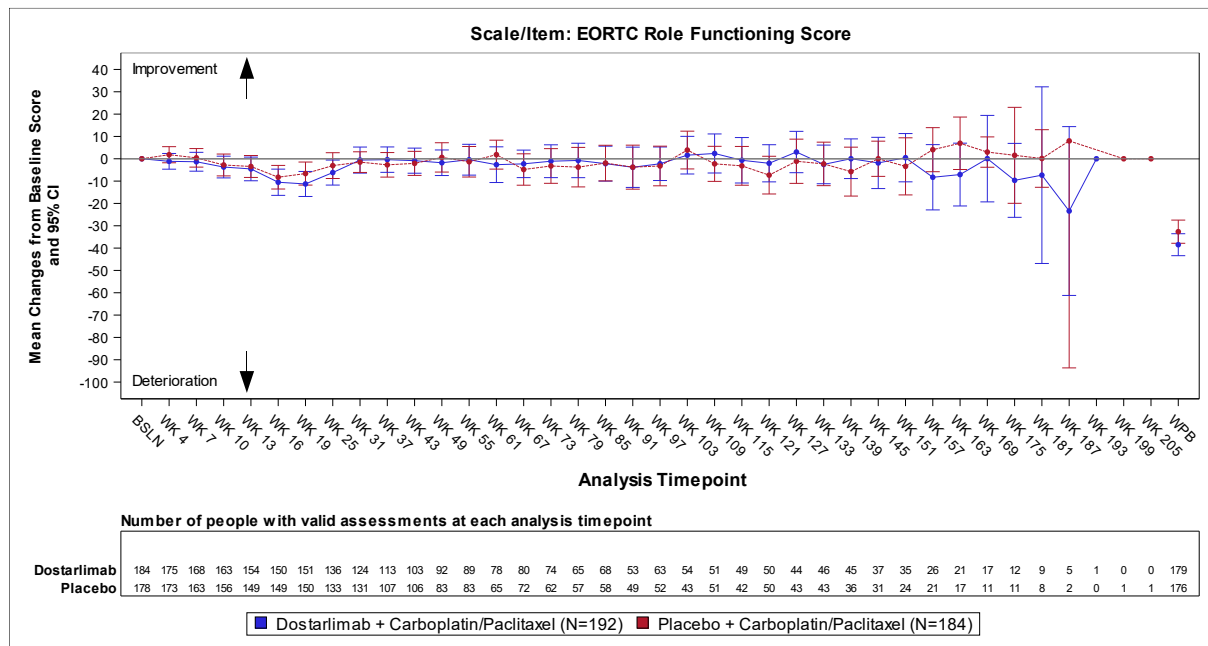


Abbildung 4-87: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-63 und Abbildung 4-87 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, initial eine geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Ab Woche 31 gingen die Werte der Patientinnen beider Studienarme auf das Ausgangsniveau zurück, um das sie über den gesamten Studienverlauf hinweg schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Emotionale Funktion

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	76,3 (18,59)	79,6 (19,11)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	75,0 (67,0; 92,0)	83,0 (67,0; 92,0)
Min, Max	0; 100	8; 100
Woche 4		
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	4,6 (15,93)	2,9 (16,17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 9,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-58; 75	-42; 59
Woche 7		
n ^b	169	165
Mittelwert (SD)	2,8 (16,21)	2,5 (16,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 9,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-92; 75	-34; 67
Woche 10		
n ^b	165	156
Mittelwert (SD)	2,8 (17,43)	3,8 (17,95)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-92; 75	-34; 75
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	2,7 (18,98)	0,8 (19,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 12,5)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-92; 75	-75; 59
Woche 16		
n ^b	151	148
Mittelwert (SD)	1,1 (20,16)	0,9 (20,09)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 16,0)	0 (-8,0; 12,5)
Min, Max	-58; 75	-67; 67
Woche 19		
n ^b	153	150
Mittelwert (SD)	0,2 (19,40)	2,3 (19,01)
Median (Q1; Q3)	0 (-9,0; 9,0)	0 (-8,0; 12,5)
Min, Max	-58; 75	-50; 75
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	1,9 (18,61)	1,1 (20,92)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 9,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-50; 75	-83; 59
Woche 31		
n ^b	127	132
Mittelwert (SD)	3,4 (20,04)	3,0 (20,28)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 16,0)	0 (-8,0; 16,0)
Min, Max	-83; 75	-75; 67
Woche 37		
n ^b	113	106
Mittelwert (SD)	4,9 (19,10)	4,5 (21,90)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-83; 75	-67; 84
Woche 43		
n ^b	105	106
Mittelwert (SD)	5,7 (19,08)	3,8 (21,19)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 75	-75; 84
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	2,7 (22,46)	6,7 (19,56)
Median (Q1; Q3)	0 (-2,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-92; 67	-33; 92
Woche 55		
n ^b	90	83
Mittelwert (SD)	4,6 (20,75)	0,2 (22,63)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-16,0; 16,0)
Min, Max	-67; 75	-50; 75
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	3,7 (17,28)	4,0 (21,92)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 8,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-34; 75	-50; 59
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	2,7 (19,05)	2,7 (17,45)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 10,0)	0 (-8,0; 8,5)
Min, Max	-42; 75	-42; 59
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	4,1 (20,28)	3,5 (21,00)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-58; 75	-67; 75
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	4,6 (22,17)	3,5 (18,66)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 9,0)
Min, Max	-75; 75	-34; 59
Woche 85		
n ^b	68	57
Mittelwert (SD)	2,1 (23,55)	5,1 (22,78)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-75; 50	-83; 67
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	4,0 (25,72)	4,9 (20,62)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-75; 67	-34; 75
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	6,1 (20,95)	5,5 (20,93)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-8,0; 25,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-42; 75	-67; 67
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	5,6 (20,22)	4,3 (20,01)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-42; 71	-50; 67
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	6,2 (19,59)	3,0 (20,96)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 25,0)	0 (-9,0; 9,0)
Min, Max	-34; 75	-50; 67
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	6,2 (23,46)	2,6 (19,86)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-6,0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-75; 75	-50; 59
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	5,5 (16,76)	3,7 (18,87)
Median (Q1; Q3)	4,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 8,0)
Min, Max	-50; 50	-33; 59
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	7,4 (20,82)	2,4 (18,33)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-42; 67	-34; 67
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	7,6 (20,20)	6,9 (18,53)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	8,0 (0; 17,0)
Min, Max	-41; 67	-33; 67
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	8,8 (20,27)	2,6 (22,24)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-12,5; 17,0)
Min, Max	-33; 67	-50; 67
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	6,8 (18,72)	5,1 (17,20)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-33; 58	-25; 50
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	8,0 (21,78)	7,0 (12,12)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	8,0 (0; 17,0)
Min, Max	-59; 67	-16; 25
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	3,9 (24,62)	10,3 (15,81)
Median (Q1; Q3)	8,0 (-9,0; 17,0)	9,0 (0; 17,0)
Min, Max	-42; 67	-16; 59
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	7,2 (21,81)	7,5 (18,48)
Median (Q1; Q3)	8,0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-25; 75	-25; 59
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	12,8 (21,15)	7,6 (23,56)
Median (Q1; Q3)	17,0 (0; 25,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-20; 67	-25; 67
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	11,1 (20,97)	6,1 (19,80)
Median (Q1; Q3)	4,0 (0; 16,5)	8,0 (-8,0; 17,0)
Min, Max	-16; 58	-17; 50
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	6,0 (31,96)	9,4 (11,24)
Median (Q1; Q3)	16,0 (-17,0; 22,0)	12,0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 58	-8; 25
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-8,4 (37,29)	1,5 (21,92)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-25,0; 0)	1,5 (-14,0; 17,0)
Min, Max	-50; 50	-14; 17
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	8,0 (-)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	8,0 (8,0; 8,0)	
Min, Max	8; 8	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		25,0 (-)
Median (Q1; Q3)		25,0 (25,0; 25,0)
Min, Max		25; 25
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-19,2 (21,79)	-18,7 (21,80)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-33,0; -8,0)	-16,0 (-33,0; 0)
Min, Max	-92; 17	-83; 50
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	15,7 (16,36)	13,4 (18,11)
Median (Q1; Q3)	16,0 (0; 25,0)	9,0 (0; 21,0)
Min, Max	-58; 75	-42; 92
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

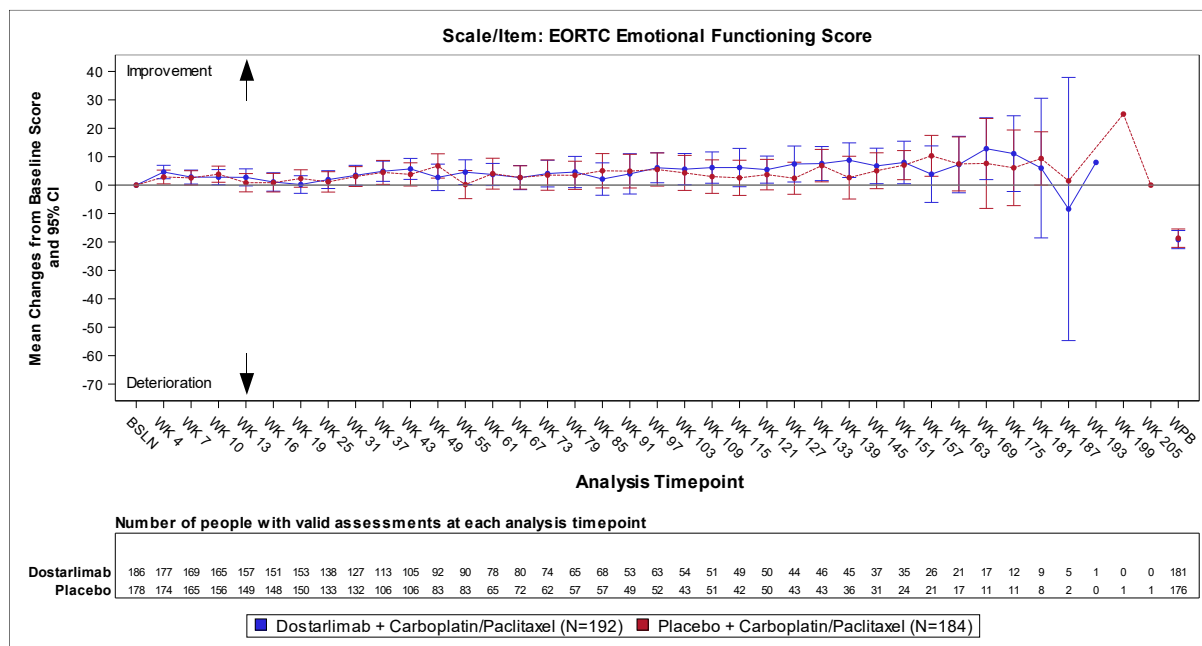


Abbildung 4-88: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-64 und Abbildung 4-88 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, tendenziell eine konstante Verbesserung aufwiesen, wobei bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm tendenziell eine geringfügig stärkere Verbesserung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Kognitive Funktion

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	178
Mittelwert (SD)	88,0 (15,63)	89,0 (15,96)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,0; 100,0)	100,0 (83,0; 100,0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	33; 100	17; 100
Woche 4		
n ^b	177	174
Mittelwert (SD)	-2,9 (16,05)	-1,3 (15,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-50; 50
Woche 7		
n ^b	169	165
Mittelwert (SD)	-5,3 (18,21)	-2,2 (15,52)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 50	-50; 50
Woche 10		
n ^b	166	156
Mittelwert (SD)	-5,0 (20,84)	-4,1 (16,78)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 50	-50; 50
Woche 13		
n ^b	157	149
Mittelwert (SD)	-5,4 (20,22)	-5,1 (17,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 50	-83; 50
Woche 16		
n ^b	152	148
Mittelwert (SD)	-7,3 (20,20)	-7,5 (18,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-67; 50
Woche 19		
n ^b	153	150
Mittelwert (SD)	-7,5 (20,70)	-5,6 (18,91)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 50	-67; 50
Woche 25		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-5,7 (16,65)	-6,8 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-50; 50	-83; 50
Woche 31		
n ^b	127	132
Mittelwert (SD)	-5,3 (20,75)	-8,1 (19,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 50
Woche 37		
n ^b	113	106
Mittelwert (SD)	-3,5 (19,83)	-5,0 (16,74)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 50	-83; 33
Woche 43		
n ^b	105	106
Mittelwert (SD)	-3,4 (15,13)	-4,7 (19,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 34	-83; 50
Woche 49		
n ^b	92	83
Mittelwert (SD)	-6,4 (21,43)	-3,3 (20,93)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 33	-100; 50
Woche 55		
n ^b	90	83
Mittelwert (SD)	-3,7 (16,32)	-6,5 (20,46)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 33	-100; 50
Woche 61		
n ^b	78	65
Mittelwert (SD)	-6,5 (19,28)	-4,1 (22,22)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-67; 17	-75; 34
Woche 67		
n ^b	80	72
Mittelwert (SD)	-7,3 (19,93)	-4,4 (20,69)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-83; 34	-100; 50
Woche 73		
n ^b	74	62
Mittelwert (SD)	-5,4 (18,89)	-3,5 (18,64)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 33	-67; 50
Woche 79		
n ^b	65	57
Mittelwert (SD)	-4,4 (20,05)	-3,1 (19,77)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-83; 34	-67; 50
Woche 85		
n ^b	68	58
Mittelwert (SD)	-7,6 (21,19)	-4,3 (21,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 17	-67; 34
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	-7,2 (20,80)	-3,0 (20,00)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-83; 33	-50; 50
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	-4,9 (18,89)	-3,2 (24,26)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-16,5; 8,0)
Min, Max	-50; 34	-100; 50
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-3,5 (15,24)	-4,2 (20,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 33	-67; 34
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	-4,9 (17,47)	-5,8 (19,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-67; 17	-67; 50
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	-7,4 (17,43)	-4,3 (23,30)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-67; 17	-83; 34
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	-3,7 (16,65)	-8,3 (18,50)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 34	-50; 34
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	-5,6 (18,76)	-4,6 (19,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-67; 17	-67; 34
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	-2,9 (15,76)	-3,3 (19,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 17,0)
Min, Max	-34; 33	-50; 34
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	-4,4 (15,59)	-5,9 (21,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-17,0; 16,5)
Min, Max	-50; 33	-50; 33
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	-5,4 (17,67)	-5,0 (18,36)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 34	-50; 34
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	-7,6 (19,09)	-3,2 (20,10)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-8,0; 0)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	-83; 17	-67; 34
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-8,1 (23,26)	-10,1 (23,29)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 17	-50; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-3,6 (16,45)	-5,8 (18,58)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-34; 33	-33; 17
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-4,9 (14,24)	-7,5 (20,25)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-34; 17	-33; 34
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-9,8 (16,68)	-9,1 (11,41)
Median (Q1; Q3)	-8,0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-50; 17	-33; 0
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-14,7 (28,13)	-8,5 (9,09)
Median (Q1; Q3)	-16,0 (-17,0; 0)	-8,5 (-17,0; 0)
Min, Max	-83; 17	-17; 0
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-19,8 (13,81)	-8,5 (12,02)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; -16,0)	-8,5 (-17,0; 0)
Min, Max	-33; 0	-17; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	17,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	17,0 (17,0; 17,0)	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Min, Max	17; 17	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	-27,3 (24,92)	-24,8 (21,60)
Median (Q1; Q3)	-17,0 (-33,0; -16,0)	-17,0 (-33,0; -16,0)
Min, Max	-100; 33	-100; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	176
Mittelwert (SD)	6,6 (15,84)	6,7 (13,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-34; 50
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

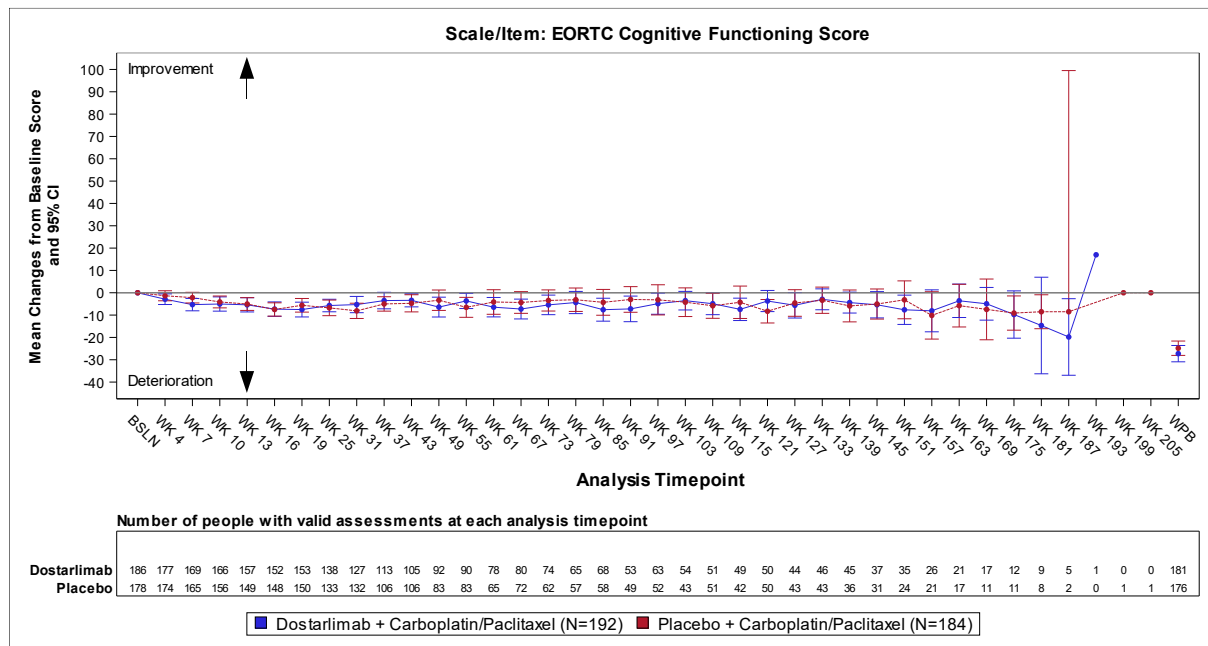


Abbildung 4-89: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65 und Abbildung 4-89 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, tendenziell eine anhaltende geringfügige Verschlechterung auftrat. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Soziale Funktion

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	186	177
Mittelwert (SD)	81,0 (22,87)	84,0 (22,39)
Median (Q1; Q3)	83,0 (67,0; 100,0)	100,0 (67,0; 100,0)
Min, Max	0; 100	0; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 4		
n ^b	177	173
Mittelwert (SD)	-2,9 (22,73)	-2,1 (22,09)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-83; 67	-100; 100
Woche 7		
n ^b	169	164
Mittelwert (SD)	-2,5 (27,58)	-1,4 (23,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 10		
n ^b	165	155
Mittelwert (SD)	-2,7 (28,97)	-2,6 (24,83)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 13		
n ^b	157	148
Mittelwert (SD)	-3,3 (28,02)	-5,4 (29,54)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 16		
n ^b	152	147
Mittelwert (SD)	-4,6 (27,99)	-5,4 (26,37)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 16,0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 19		
n ^b	153	149
Mittelwert (SD)	-5,0 (30,02)	-3,9 (25,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-17,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 25		
n ^b	138	132
Mittelwert (SD)	-3,0 (27,25)	-1,2 (27,07)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (-16,0; 16,8)
Min, Max	-67; 100	-100; 100

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 31		
n ^b	127	131
Mittelwert (SD)	-2,7 (29,60)	-2,9 (27,02)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (-16,5; 8,5)
Min, Max	-100; 100	-100; 100
Woche 37		
n ^b	113	105
Mittelwert (SD)	2,2 (27,19)	-0,9 (26,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,0)	0 (-0,5; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-100; 83
Woche 43		
n ^b	105	105
Mittelwert (SD)	-0,1 (26,30)	-0,5 (27,11)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-83; 83
Woche 49		
n ^b	92	82
Mittelwert (SD)	0,2 (29,00)	1,5 (24,24)
Median (Q1; Q3)	0 (-8,0; 16,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 83
Woche 55		
n ^b	89	82
Mittelwert (SD)	1,4 (25,72)	-2,3 (29,34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 100
Woche 61		
n ^b	78	64
Mittelwert (SD)	-0,8 (29,68)	1,4 (27,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-67; 100
Woche 67		
n ^b	80	71
Mittelwert (SD)	0,7 (27,49)	-1,1 (27,47)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-100; 83

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 73		
n ^b	74	61
Mittelwert (SD)	1,6 (26,24)	3,1 (26,78)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 100	-67; 100
Woche 79		
n ^b	65	56
Mittelwert (SD)	1,3 (30,26)	-1,4 (27,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 83	-100; 50
Woche 85		
n ^b	68	57
Mittelwert (SD)	-0,7 (30,16)	0,3 (24,42)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (-16,0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-67; 83
Woche 91		
n ^b	53	49
Mittelwert (SD)	0,7 (34,75)	0,6 (26,27)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 100	-67; 83
Woche 97		
n ^b	63	52
Mittelwert (SD)	2,4 (30,49)	1,0 (26,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-83; 67	-83; 83
Woche 103		
n ^b	54	43
Mittelwert (SD)	-0,6 (29,19)	3,9 (20,20)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 50
Woche 109		
n ^b	51	51
Mittelwert (SD)	0,1 (35,01)	-1,9 (24,14)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-16,0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 83

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 115		
n ^b	49	42
Mittelwert (SD)	2,0 (31,32)	-1,2 (25,12)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 100	-67; 50
Woche 121		
n ^b	50	50
Mittelwert (SD)	1,1 (21,40)	1,4 (22,57)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-50; 50	-67; 50
Woche 127		
n ^b	44	43
Mittelwert (SD)	4,2 (27,00)	-1,5 (29,29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-100; 83
Woche 133		
n ^b	46	43
Mittelwert (SD)	0,4 (27,61)	-1,9 (22,74)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 50
Woche 139		
n ^b	45	36
Mittelwert (SD)	1,8 (33,04)	-5,5 (29,60)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (-8,5; 17,0)
Min, Max	-100; 67	-67; 50
Woche 145		
n ^b	37	31
Mittelwert (SD)	3,2 (27,43)	3,5 (15,44)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,0; 17,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 50
Woche 151		
n ^b	35	24
Mittelwert (SD)	3,8 (35,08)	0,7 (17,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 16,5)
Min, Max	-100; 67	-50; 33

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 157		
n ^b	26	21
Mittelwert (SD)	-4,4 (29,29)	-0,7 (20,79)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 17,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-50; 34
Woche 163		
n ^b	21	17
Mittelwert (SD)	-7,0 (30,92)	6,9 (20,49)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-66; 67	-50; 50
Woche 169		
n ^b	17	11
Mittelwert (SD)	-5,9 (35,46)	0,1 (19,86)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-67; 67	-50; 17
Woche 175		
n ^b	12	11
Mittelwert (SD)	-13,8 (18,47)	4,7 (10,80)
Median (Q1; Q3)	-8,5 (-33,0; 0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-33; 17	-16; 17
Woche 181		
n ^b	9	8
Mittelwert (SD)	-7,3 (35,58)	4,3 (7,87)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 8,5)
Min, Max	-50; 67	0; 17
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-16,8 (44,22)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 50	0; 0
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	181	175
Mittelwert (SD)	-32,3 (30,38)	-29,2 (29,93)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-50,0; -16,0)	-33,0 (-50,0; 0)
Min, Max	-100; 34	-100; 50
Post-Baseline Maximum		
n ^b	181	175
Mittelwert (SD)	12,5 (25,25)	11,3 (21,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 17,0)
Min, Max	-100; 100	-50; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1002 (⁴⁸ GSK, 2024)		

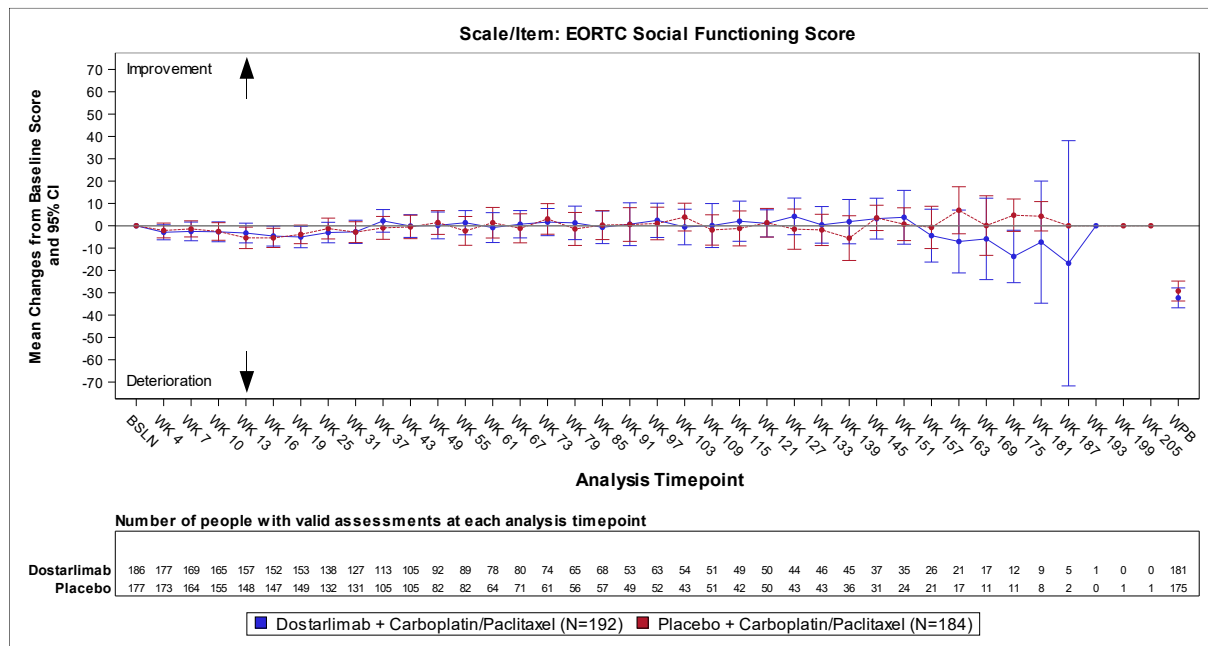


Abbildung 4-90: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-66 und Abbildung 4-90 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, initial eine geringfügige Verschlechterung aufwiesen. Ab Woche 37 gingen die Werte der Patientinnen beider Studienarme auf das Ausgangsniveau zurück, um das sie über den gesamten Studienverlauf hinweg schwankten. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

EORTC QLQ-EN24*Funktionsskala: Sexuelles Interesse*

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	175	168
Mittelwert (SD)	10,6 (19,86)	9,1 (17,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	161	159
Mittelwert (SD)	-2,0 (18,86)	1,4 (15,17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-34; 100
Woche 7		
n ^b	155	147
Mittelwert (SD)	0 (22,12)	2,0 (15,63)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 67
Woche 10		
n ^b	150	138
Mittelwert (SD)	-0,4 (19,67)	1,8 (14,07)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 34
Woche 13		
n ^b	138	133
Mittelwert (SD)	-1,9 (21,21)	0,7 (13,79)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 34
Woche 16		
n ^b	133	126
Mittelwert (SD)	-3,5 (20,57)	1,1 (14,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-34; 34

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 19		
n ^b	133	126
Mittelwert (SD)	-3,1 (19,65)	3,7 (20,40)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 25		
n ^b	123	117
Mittelwert (SD)	0 (21,34)	4,6 (18,43)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 31		
n ^b	114	114
Mittelwert (SD)	0,1 (18,33)	2,9 (19,55)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 37		
n ^b	101	92
Mittelwert (SD)	1,7 (23,72)	6,9 (18,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 43		
n ^b	95	90
Mittelwert (SD)	5,3 (23,52)	3,0 (18,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 49		
n ^b	82	70
Mittelwert (SD)	2,8 (22,34)	3,8 (17,48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 55		
n ^b	76	69
Mittelwert (SD)	0,9 (23,10)	4,3 (18,82)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-34; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 61		
n ^b	69	58
Mittelwert (SD)	1,0 (23,50)	8,0 (23,52)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 100
Woche 67		
n ^b	71	63
Mittelwert (SD)	-0,4 (24,90)	3,7 (20,73)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-34; 67
Woche 73		
n ^b	67	54
Mittelwert (SD)	0,5 (22,08)	4,3 (19,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 79		
n ^b	58	47
Mittelwert (SD)	2,9 (25,94)	2,8 (18,06)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 85		
n ^b	60	53
Mittelwert (SD)	0 (25,34)	1,9 (17,66)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 34
Woche 91		
n ^b	47	44
Mittelwert (SD)	4,3 (26,71)	3,8 (19,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
Woche 97		
n ^b	56	49
Mittelwert (SD)	-0,6 (25,06)	3,4 (19,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 34

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 103		
n ^b	50	39
Mittelwert (SD)	-0,6 (24,74)	7,6 (22,09)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 109		
n ^b	46	44
Mittelwert (SD)	0,7 (21,71)	6,8 (20,94)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 115		
n ^b	47	38
Mittelwert (SD)	1,4 (20,73)	1,7 (18,71)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
Woche 121		
n ^b	44	45
Mittelwert (SD)	-1,5 (23,82)	7,4 (19,86)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 127		
n ^b	41	38
Mittelwert (SD)	2,5 (20,34)	3,5 (21,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 133		
n ^b	41	38
Mittelwert (SD)	2,5 (26,29)	6,1 (18,69)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 139		
n ^b	42	33
Mittelwert (SD)	0,8 (20,11)	2,0 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-33; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 145		
n ^b	33	27
Mittelwert (SD)	9,1 (33,71)	9,9 (24,02)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 151		
n ^b	32	23
Mittelwert (SD)	1,1 (24,63)	9,7 (22,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 59
Woche 157		
n ^b	23	19
Mittelwert (SD)	-1,4 (18,89)	13,0 (16,11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	0; 33
Woche 163		
n ^b	20	15
Mittelwert (SD)	-1,6 (20,14)	13,3 (24,53)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 34	-33; 67
Woche 169		
n ^b	17	8
Mittelwert (SD)	9,9 (25,72)	12,5 (30,49)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-33; 67	-33; 67
Woche 175		
n ^b	12	10
Mittelwert (SD)	-5,4 (28,00)	10,0 (22,39)
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-33; 34
Woche 181		
n ^b	9	6
Mittelwert (SD)	7,4 (14,77)	11,2 (40,24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,5 (-33,0; 33,0)
Min, Max	0; 34	-33; 67

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	-6,4 (43,83)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 34,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	0; 33
Woche 193		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		33,0 (-)
Median (Q1; Q3)		33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max		33; 33
Post-Baseline Minimum		
n ^b	168	162
Mittelwert (SD)	-9,3 (18,88)	-5,3 (12,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 0	-34; 33
Post-Baseline Maximum		
n ^b	168	162
Mittelwert (SD)	13,9 (27,89)	13,9 (23,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

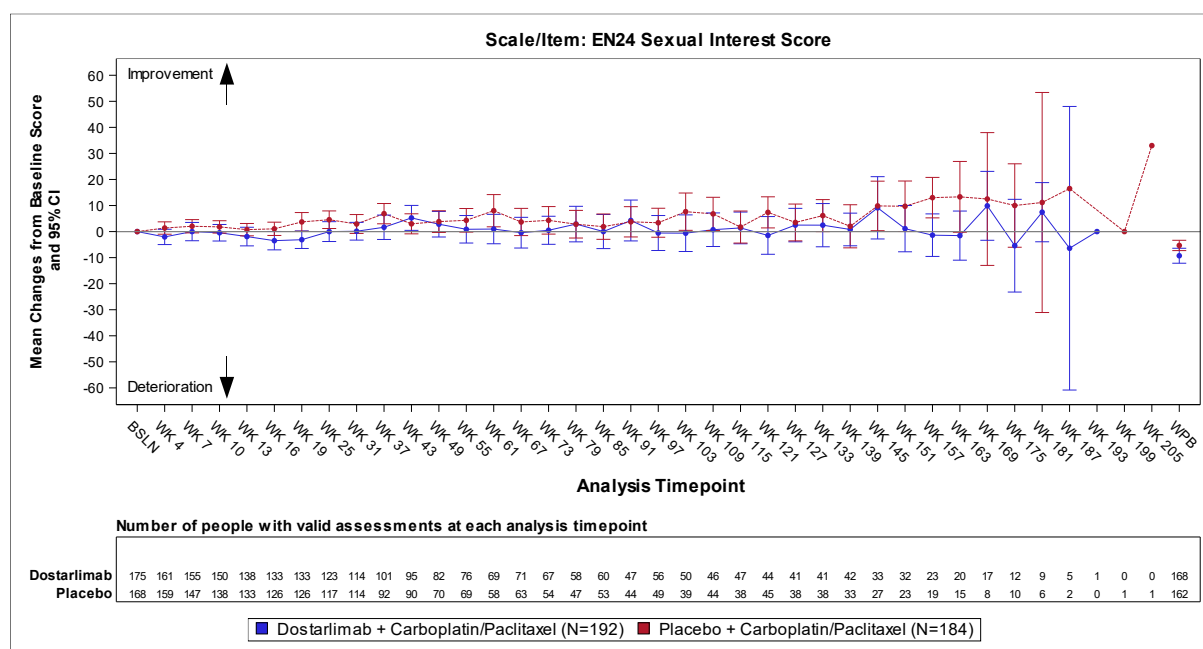


Abbildung 4-91: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67 und Abbildung 4-91 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Sexuelles Interesse“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, um das Ausgangsniveau schwankten und zu mehreren Erhebungszeitpunkten eine geringfügige Verbesserung aufwiesen. Die Werte von Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, wiesen tendenziell eine geringfügige Verbesserung über den gesamten Studienverlauf hinweg auf. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Sexuelle Aktivität

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Baseline		
n ^b	177	169

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	6,8 (17,14)	5,3 (13,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 67
Woche 4		
n ^b	163	159
Mittelwert (SD)	0 (14,29)	0,4 (15,41)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 100
Woche 7		
n ^b	155	146
Mittelwert (SD)	-1,3 (14,13)	0 (14,58)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-67; 34
Woche 10		
n ^b	151	137
Mittelwert (SD)	-0,3 (16,96)	0,2 (15,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 34
Woche 13		
n ^b	138	132
Mittelwert (SD)	-2,9 (18,20)	0,8 (13,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-34; 34
Woche 16		
n ^b	133	126
Mittelwert (SD)	-1,5 (21,26)	0,3 (14,25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-67; 34
Woche 19		
n ^b	135	126
Mittelwert (SD)	-1,5 (19,78)	2,9 (19,75)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 100
Woche 25		
n ^b	122	115

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	0 (15,40)	1,5 (17,83)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-67; 67
Woche 31		
n ^b	114	112
Mittelwert (SD)	1,1 (18,10)	2,7 (17,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 37		
n ^b	102	91
Mittelwert (SD)	2,2 (20,54)	3,6 (18,84)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 43		
n ^b	93	89
Mittelwert (SD)	5,3 (22,69)	3,4 (17,37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 49		
n ^b	81	68
Mittelwert (SD)	-0,9 (19,67)	4,4 (18,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 34	-67; 67
Woche 55		
n ^b	78	68
Mittelwert (SD)	1,7 (22,16)	2,0 (24,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 100
Woche 61		
n ^b	70	56
Mittelwert (SD)	-1,5 (22,27)	6,2 (19,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-33; 100
Woche 67		
n ^b	70	63

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-1,0 (25,33)	3,7 (20,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 67
Woche 73		
n ^b	66	54
Mittelwert (SD)	0 (24,10)	3,1 (17,38)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-33; 67
Woche 79		
n ^b	56	48
Mittelwert (SD)	1,2 (24,59)	3,5 (18,42)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-33; 67
Woche 85		
n ^b	60	53
Mittelwert (SD)	-2,2 (26,64)	0,6 (16,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Woche 91		
n ^b	47	44
Mittelwert (SD)	-2,2 (29,10)	3,0 (18,62)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 34
Woche 97		
n ^b	56	49
Mittelwert (SD)	2,0 (23,34)	3,4 (20,61)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-67; 34
Woche 103		
n ^b	50	38
Mittelwert (SD)	-5,4 (22,66)	5,3 (19,72)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 67
Woche 109		
n ^b	45	43

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	-0,8 (25,14)	5,4 (20,46)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 115		
n ^b	47	38
Mittelwert (SD)	-3,6 (24,30)	1,8 (17,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 34
Woche 121		
n ^b	43	45
Mittelwert (SD)	2,3 (26,65)	6,6 (20,80)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-34; 67
Woche 127		
n ^b	41	37
Mittelwert (SD)	0 (21,07)	4,5 (17,81)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 133		
n ^b	41	37
Mittelwert (SD)	4,9 (29,45)	6,3 (20,50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 67
Woche 139		
n ^b	42	31
Mittelwert (SD)	0,8 (20,07)	7,5 (18,60)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 34	-33; 67
Woche 145		
n ^b	33	27
Mittelwert (SD)	-1,0 (25,73)	6,2 (27,78)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 67
Woche 151		
n ^b	32	23

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	1,0 (24,68)	8,3 (19,57)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-33; 59
Woche 157		
n ^b	22	19
Mittelwert (SD)	1,5 (24,16)	5,2 (22,89)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	-67; 33
Woche 163		
n ^b	20	15
Mittelwert (SD)	0 (24,16)	11,1 (24,12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	-33; 67
Woche 169		
n ^b	17	8
Mittelwert (SD)	11,7 (16,34)	16,6 (25,23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	0; 34	0; 67
Woche 175		
n ^b	12	10
Mittelwert (SD)	2,8 (30,12)	16,7 (23,65)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	0; 67
Woche 181		
n ^b	9	6
Mittelwert (SD)	11,0 (16,50)	22,2 (27,27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	0; 33	0; 67
Woche 187		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	20,0 (56,03)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	33,0 (0; 67,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 67	0; 33
Woche 193		
n ^b	1	0

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Mittelwert (SD)	0 (-)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	
Min, Max	0; 0	
Woche 199		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Woche 205		
n ^b	0	1
Mittelwert (SD)		0 (-)
Median (Q1; Q3)		0 (0; 0)
Min, Max		0; 0
Post-Baseline Minimum		
n ^b	170	162
Mittelwert (SD)	-5,9 (16,34)	-3,5 (14,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 0	-67; 100
Post-Baseline Maximum		
n ^b	170	162
Mittelwert (SD)	12,9 (23,85)	11,7 (23,28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	-33; 100
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

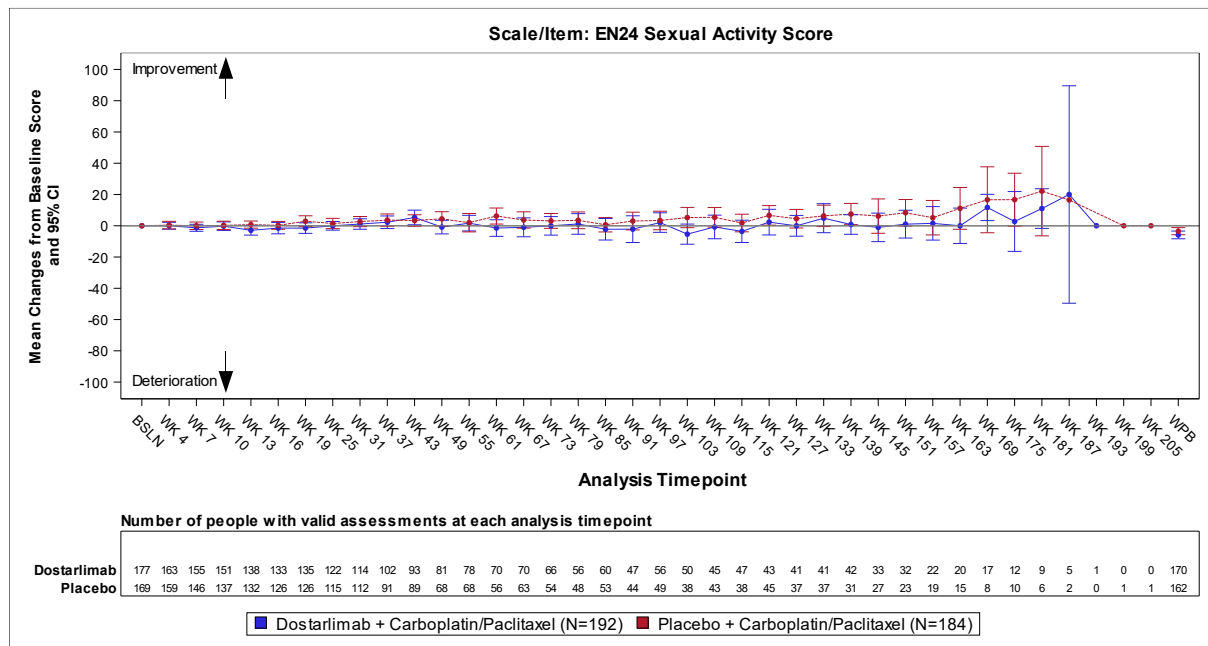


Abbildung 4-92: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-68 und Abbildung 4-92 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten. Bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, schwankten die Werte zunächst ebenfalls um das Ausgangsniveau, bis ab Woche 87 tendenziell eine geringfügige Verbesserung einsetzte. Insgesamt ist aufgrund der abnehmenden Patientenzahl zum Ende des Beobachtungszeitraumes von einer zunehmenden Unsicherheit auszugehen.

Funktionsskala: Sexueller Genuss

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192 ^a	Placebo + CP N = 184 ^a
Baseline		
n ^b	37	46
Mittelwert (SD)	31,5 (36,03)	27,5 (35,40)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 67,0)	0 (0; 67,0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 4		
n ^b	19	24
Mittelwert (SD)	-1,7 (23,43)	1,4 (18,39)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 67	-34; 67
Woche 7		
n ^b	19	23
Mittelwert (SD)	-0,1 (29,42)	-2,8 (19,92)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-34; 34
Woche 10		
n ^b	16	20
Mittelwert (SD)	4,1 (24,00)	-1,6 (20,14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 67	-33; 67
Woche 13		
n ^b	15	22
Mittelwert (SD)	4,4 (37,59)	-4,5 (15,43)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-33; 33
Woche 16		
n ^b	13	22
Mittelwert (SD)	5,1 (42,79)	-7,5 (17,51)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-67; 100	-34; 33
Woche 19		
n ^b	16	17
Mittelwert (SD)	-8,5 (51,02)	-3,9 (19,81)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 16,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-100; 100	-33; 33
Woche 25		
n ^b	16	15
Mittelwert (SD)	-4,3 (29,64)	4,5 (17,16)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-16,5; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 34
Woche 31		
n ^b	20	13
Mittelwert (SD)	3,3 (30,56)	-5,1 (18,31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 67	-33; 33
Woche 37		
n ^b	13	11
Mittelwert (SD)	5,1 (26,73)	-9,2 (33,64)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-34; 67	-67; 33
Woche 43		
n ^b	17	9
Mittelwert (SD)	-2,1 (40,08)	-3,8 (26,10)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	-67; 33
Woche 49		
n ^b	11	8
Mittelwert (SD)	-6,3 (46,85)	4,1 (11,67)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 100	0; 33
Woche 55		
n ^b	11	6
Mittelwert (SD)	2,9 (37,94)	-11,2 (27,35)
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 0
Woche 61		
n ^b	8	6
Mittelwert (SD)	8,1 (29,78)	5,5 (13,47)
Median (Q1; Q3)	16,5 (-17,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 34	0; 33
Woche 67		
n ^b	6	5
Mittelwert (SD)	-5,7 (38,89)	0 (23,33)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-33,0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-67; 33	-33; 33
Woche 73		
n ^b	7	3
Mittelwert (SD)	4,9 (22,98)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 34	0; 0
Woche 79		
n ^b	6	3
Mittelwert (SD)	-5,7 (32,82)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 33	0; 33
Woche 85		
n ^b	3	5
Mittelwert (SD)	11,3 (19,63)	-13,4 (29,96)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 34,0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 34	-67; 0
Woche 91		
n ^b	4	2
Mittelwert (SD)	24,8 (57,14)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	16,5 (-17,0; 66,5)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	0; 0
Woche 97		
n ^b	5	3
Mittelwert (SD)	-20,0 (38,37)	11,0 (19,05)
Median (Q1; Q3)	-33,0 (-34,0; 0)	0 (0; 33,0)
Min, Max	-67; 34	0; 33
Woche 103		
n ^b	6	2
Mittelwert (SD)	0 (20,87)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	-33; 33	0; 0
Woche 109		
n ^b	1	4
Mittelwert (SD)	0 (-)	-8,5 (41,99)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-33,5; 16,5)
Min, Max	0; 0	-67; 33
Woche 115		
n ^b	4	1
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
Woche 121		
n ^b	3	4
Mittelwert (SD)	0 (34,00)	-8,5 (41,99)
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 34,0)	0 (-33,5; 16,5)
Min, Max	-34; 34	-67; 33
Woche 127		
n ^b	4	3
Mittelwert (SD)	0 (0)	-11,3 (50,95)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (-67,0; 33,0)
Min, Max	0; 0	-67; 33
Woche 133		
n ^b	5	2
Mittelwert (SD)	13,2 (50,71)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	0; 33
Woche 139		
n ^b	5	1
Mittelwert (SD)	13,2 (50,71)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	33; 33
Woche 145		
n ^b	4	2
Mittelwert (SD)	16,5 (57,93)	16,5 (23,33)
Median (Q1; Q3)	0 (-17,0; 50,0)	16,5 (0; 33,0)
Min, Max	-34; 100	0; 33
Woche 151		
n ^b	4	1
Mittelwert (SD)	25,0 (50,00)	0 (-)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (0; 50)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 0
Woche 157		
n ^b	4	0
Mittelwert (SD)	0 (54,71)	
Median (Q1; Q3)	0 (-33,5; 33,5)	
Min, Max	-67; 67	
Woche 163		
n ^b	1	1
Mittelwert (SD)	67,0 (-)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	67,0 (67,0; 67,0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	67; 67	33; 33
Woche 169		
n ^b	3	0
Mittelwert (SD)	33,3 (57,74)	
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100,0)	
Min, Max	0; 100	
Woche 175		
n ^b	2	1
Mittelwert (SD)	-33,5 (47,38)	33,0 (-)
Median (Q1; Q3)	-33,5 (-67,0; 0)	33,0 (33,0; 33,0)
Min, Max	-67; 0	33; 33
Woche 181		
n ^b	1	0
Mittelwert (SD)	34,0 (-)	
Median (Q1; Q3)	34,0 (34,0; 34,0)	
Min, Max	34; 34	
Woche 187		
n ^b	2	0
Mittelwert (SD)	0 (48,08)	
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 34,0)	
Min, Max	-34; 34	
Post-Baseline Minimum		
n ^b	29	35
Mittelwert (SD)	-19,6 (32,87)	-9,5 (25,07)

Studie: 213361 (RUBY) EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Dostarlimab + CP N = 192^a	Placebo + CP N = 184^a
Median (Q1; Q3)	0 (-34,0; 0)	0 (-33,0; 0)
Min, Max	-100; 67	-67; 34
Post-Baseline Maximum		
n ^b	29	35
Mittelwert (SD)	10,3 (33,45)	5,8 (24,98)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,0)	0 (0; 0)
Min, Max	-34; 100	-67; 67
Datenschnitt vom 22.09.2023		
a: Anzahl der Patientinnen; pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)		
b: Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt in die Analyse eingingen		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quellen: Tabelle 2.1702 (⁴⁸ GSK, 2024)		

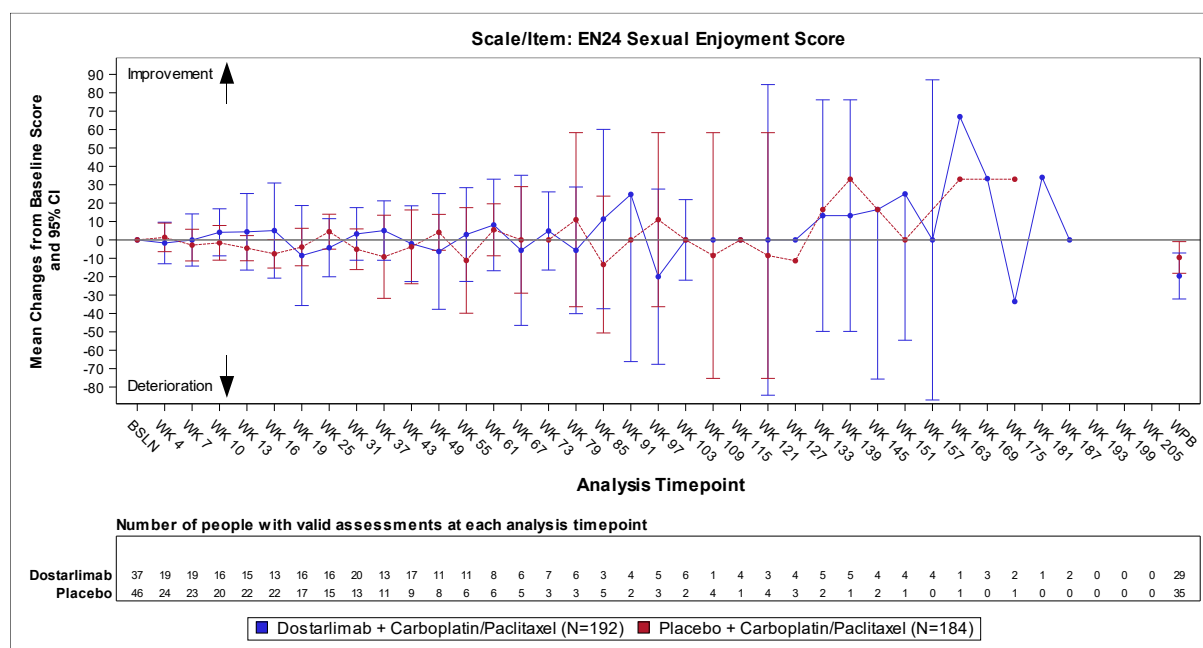


Abbildung 4-93: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie des Worst Post-Baseline-Wertes (WPB) des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-69 und Abbildung 4-93 zeigen, dass die Werte der Funktionsskala „Sexueller Genuss“ des EORTC QLQ-EN24 bei Patientinnen, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel erhielten, sowie bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit

Carboplatin-Paclitaxel erhielten, die Werte über den gesamten Studienverlauf um das Ausgangsniveau schwankten. Insgesamt ist aufgrund der ausnahmslos geringen Patientenzahl über den gesamten Beobachtungszeitraum von einer hohen Unsicherheit auszugehen.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
213361 (RUBY)	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einer Patientin, die die Studienmedikation erhielt, wobei es nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen musste. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand. Die Erfassung erfolgte unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es wurden sämtliche Nebenwirkungen erfasst, die nach Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum End-of-Treatment (EOT) auftraten oder sich verschlechterten. Schwerwiegende UEs (SUEs) wurden bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation, bis zum Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie, bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod einer Patientin erfasst (je nachdem, was zuerst eintrat). Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities 25.0 (MedDRA) kodiert und ihre Schwere durch den Prüfarzt nach allgemein anerkannten Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 eingruppiert.

Studie	Operationalisierung
	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden definiert als alle unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 2, die auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms) des MedDRA Version 25.0 identifiziert werden konnten (⁴⁹GSK, 2024). Dabei werden alle immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie „Hypersensitivität“ entsprechen, einzeln sowie als „Nicht-Hypersensitivität“ zusammengefasst dargestellt. Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder innerhalb eines Tages nach Applikation der Studienmedikation auftraten und auf Grundlage einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms) des MedDRA Version 25.0 identifiziert werden konnten (⁴⁹GSK, 2024). Für die Auswertungen wurde der 2. Datenschnitt vom 22. September 2023 verwendet. Die Analysen der UEs und aller entsprechenden Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf der Sicherheitspopulation (SAS-Population). Die SAS-Population umfasste alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf denjenigen Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom (pMMR-SAS-Population). Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Tödliche unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT jeglichen Schweregrads^{a,b} • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^{a,c} • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^{a,c} • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT^d Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie jeglichen Schweregrads • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	• Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads • Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) • Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patientinnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Aufgrund von Unterschieden in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen, mit einer medianen Behandlungsdauer von 39,00 Wochen im Dostarlimab-Arm und 36,00 Wochen im Kontrollarm, wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. Dieses wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Das Hazard-Ratio wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den beiden Randomisierungsfaktoren „Vorangegangene Beckenradiotherapie“ und „Krankheitsstatus“. Die grafischen Darstellungen und Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mittels Brookmeyer and Crowley-Methode bestimmt. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT bzw. Kategorien (für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) wurden für alle nicht signifikanten Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt. a: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt <u>und</u> bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind. b: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind. c: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem der Studienarme aufgetreten sind. d: Es erfolgte eine deskriptive Darstellung nach SOC und PT. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tödliche unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT						
Häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
213361 (RUBY)						
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde doppelblind erhoben. Die Analyse erfolgte basierend auf der SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-72 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	189	189 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	181	181 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	1,27 [1,026; 1,577]	0,0222
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	189	135 (71,4)	3,5 [2,6; 4,1]	181	105 (58,0)	4,2 [3,4; 8,7]	1,36 [1,049; 1,755]	0,0194
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	189	79 (41,8)	31,8 [12,3; NBB]	181	48 (26,5)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,204; 2,487]	0,0027
Tödliche unerwünschte Ereignisse	189	3 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	189	50 (26,5)	NBB [34,7; NBB]	181	29 (16,0)	NBB [37,8; NBB]	1,61 [1,012; 2,567]	0,0420
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.0102, Tabelle 3.1302, Tabelle 3.2502, Tabelle 3.2902 und Tabelle 3.4102 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Unerwünschte Ereignisse konnten in beiden Studienarmen für alle Patientinnen beobachtet werden. In beiden Studienarmen trat das erste unerwünschte Ereignis im Median 0,1 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,27 [1,026; 1,577]; p = 0,0222).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Dostarlimab-Arm bei 71,4 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 58,0 % der Patientinnen auf. Im Dostarlimab-Arm trat das erste schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) im Median nach 3,5 Monaten auf, im Kontrollarm konnten entsprechende Ereignisse im Median nach 4,2 Monaten beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,049; 1,755]; p = 0,0194).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 41,8 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 26,5 % der Patientinnen auf. Im Dostarlimab-Arm trat das erste schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Median nach 31,8 Monaten auf, im Kontrollarm konnte die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,204; 2,487]; p = 0,0027).

Tödliche unerwünschte Ereignisse

Tödliche unerwünschte Ereignisse wurden bei 1,6 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm beobachtet. Im Kontrollarm konnte kein entsprechendes Ereignis beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Im Dostarlimab-Arm kam es bei 26,5 % der Patientinnen zu einem Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Im Kontrollarm brachen 16,0 % Patientinnen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der entsprechenden Ereignisse konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,012; 2,567]; $p = 0,0420$).

In Abbildung 4-94 bis Abbildung 4-98 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

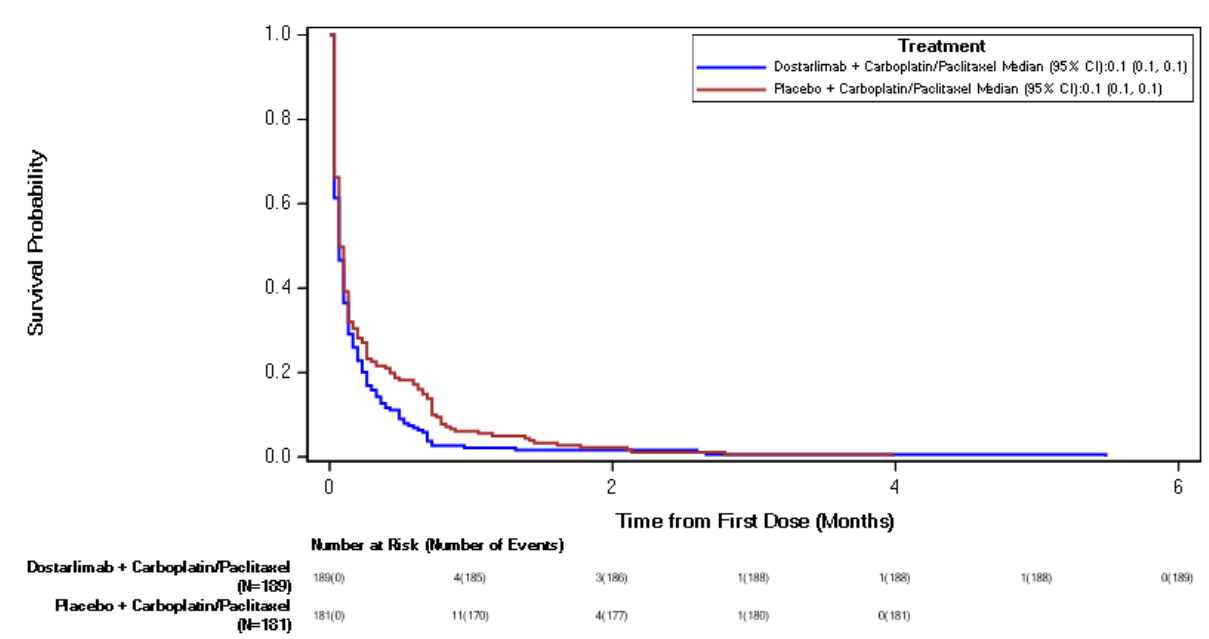


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

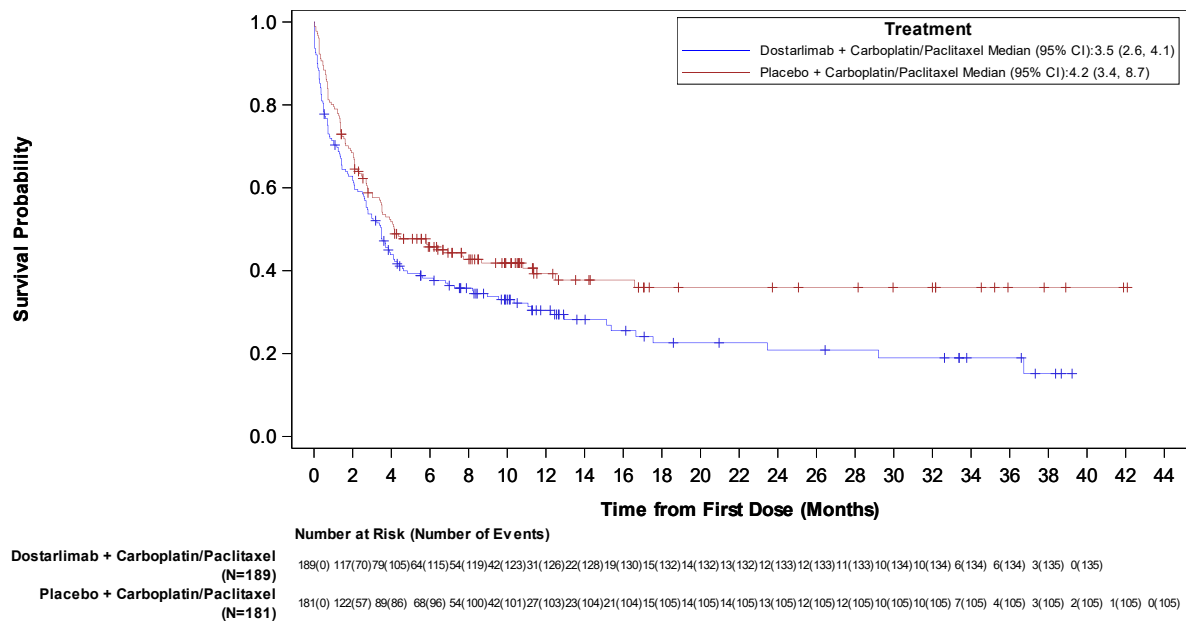


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten schweren Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

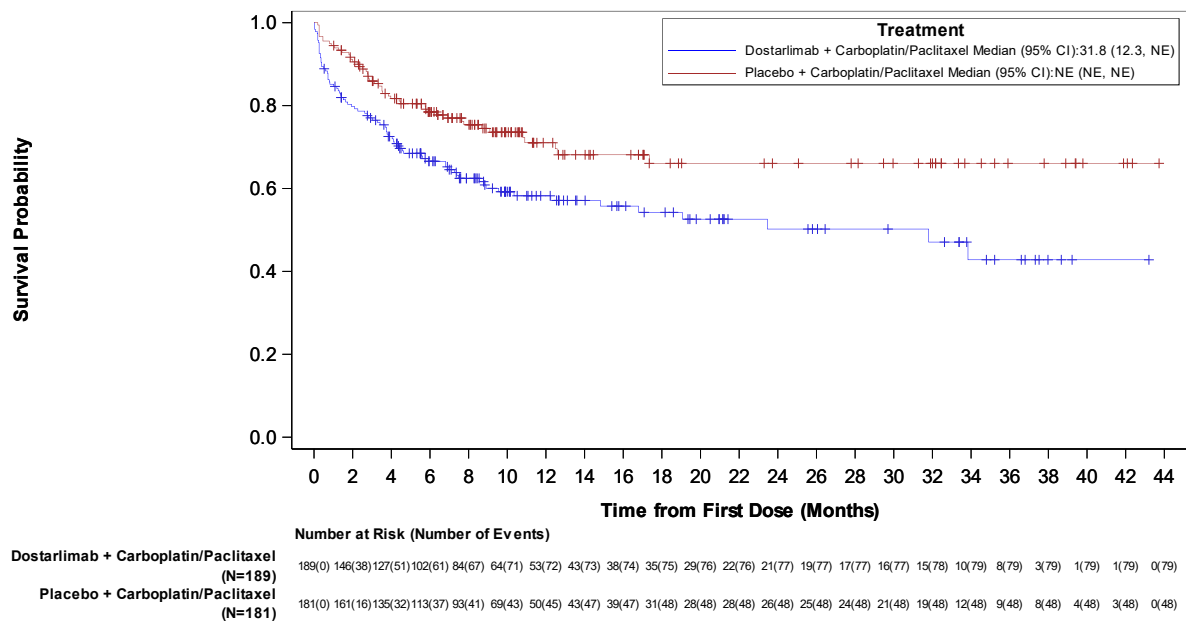


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

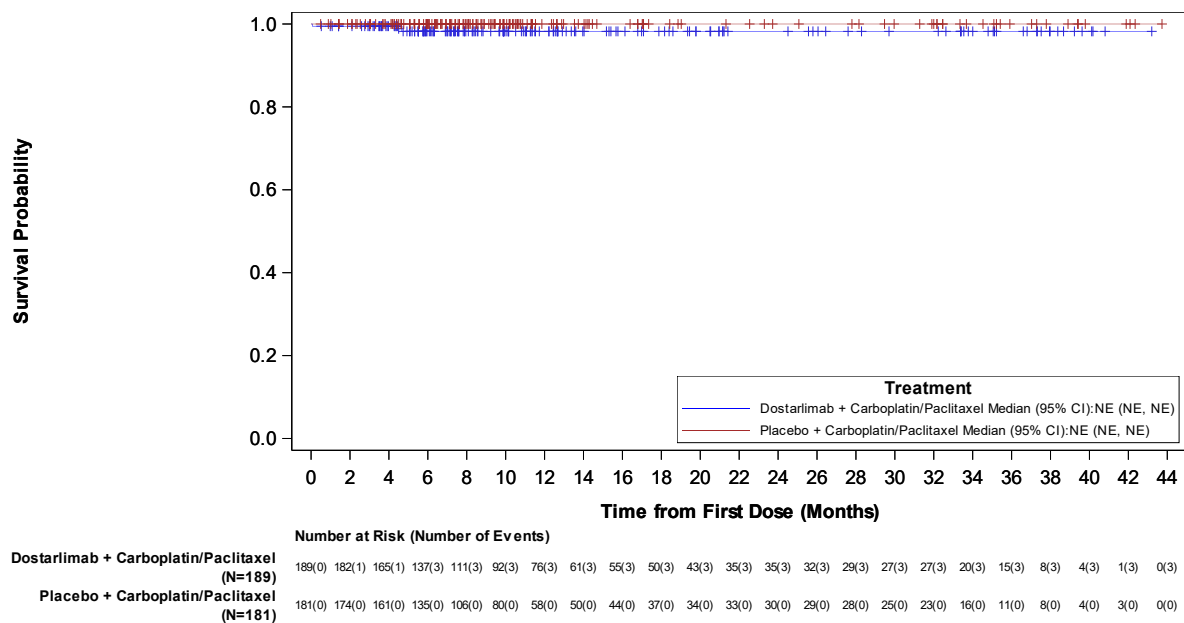


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten tödlichen schwerwiegenden Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

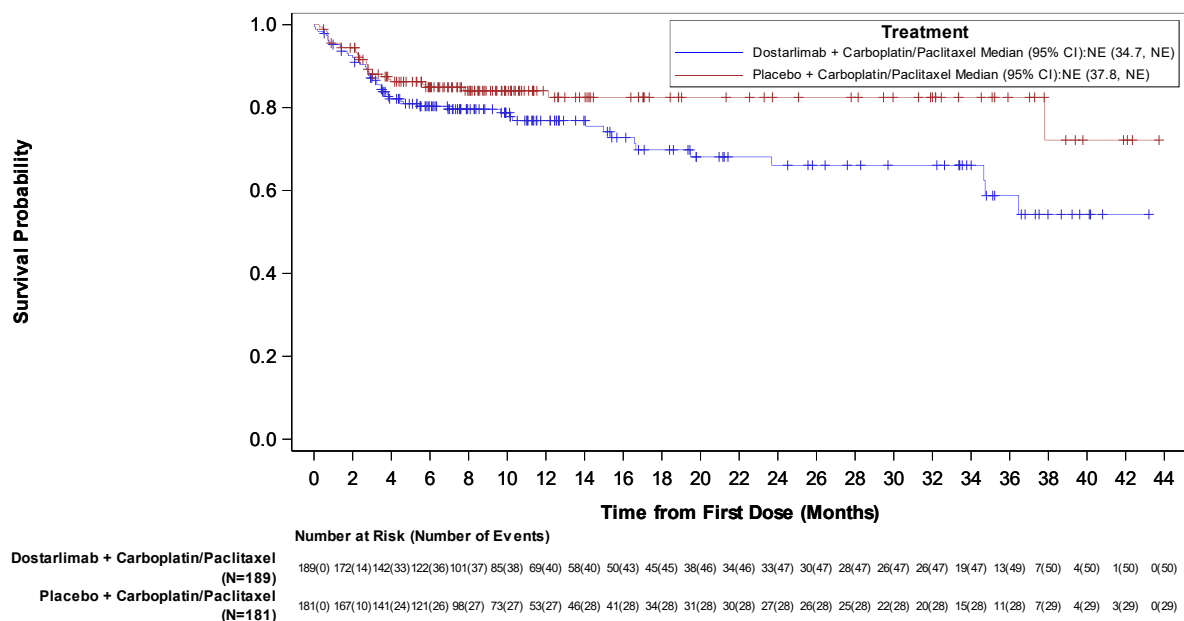


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT

Tabelle 4-73 zeigt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	189	158 (83,6)	0,5 [0,3; 0,7]	181	139 (76,8)	0,7 [0,3; 0,9]	1,17 [0,932; 1,477]	0,1566
PT: Übelkeit	189	101 (53,4)	4,6 [2,0; NBB]	181	84 (46,4)	16,0 [3,1; NBB]	1,23 [0,917; 1,645]	0,1591
PT: Obstipation	189	69 (36,5)	NBB [25,2; NBB]	181	66 (36,5)	NBB [16,5; NBB]	0,94 [0,671; 1,324]	0,7393
PT: Diarrhö	189	55 (29,1)	NBB [34,5; NBB]	181	51 (28,2)	NBB [NBB; NBB]	1,05 [0,717; 1,539]	0,8040
PT: Erbrechen	189	35 (18,5)	NBB [NBB; NBB]	181	34 (18,8)	NBB [37,3; NBB]	0,98 [0,612; 1,580]	0,9477
PT: Abdominal- schmerzen	189	30 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	181	33 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,497; 1,354]	0,4382
PT: Dyspepsie	189	21 (11,1)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	1,37 [0,707; 2,664]	0,3484
PT: Stomatitis	189	16 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	181	16 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,478; 1,918]	0,9030
PT: Bauch aufgetrieben	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	13 (7,2)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,371; 1,799]	0,6151

Studie: 213361 (RUBY)^a	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
Endpunkt								
UEs jeglichen Schweregrads	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
PT: Schmerzen Unterbauch	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	0,61 [0,249; 1,499]	0,2774
PT: Schmerzen Oberbauch	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,62 [0,234; 1,629]	0,3254
PT: Gastroösophageale Reflux-erkrankung	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	1,35 [0,509; 3,558]	0,5477
Erkrankungen des Nervensystems								
SOC Gesamt	189	152 (80,4)	0,9 [0,7; 1,2]	181	141 (77,9)	1,2 [0,7; 1,5]	1,09 [0,860; 1,369]	0,4945
PT: Periphere Neuropathie	189	84 (44,4)	NBB [4,2; NBB]	181	74 (40,9)	38,9 [8,3; NBB]	1,17 [0,853; 1,599]	0,3420
PT: Periphere sensorische Neuropathie	189	39 (20,6)	NBB [NBB; NBB]	181	35 (19,3)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,681; 1,712]	0,7411
PT: Kopfschmerzen	189	31 (16,4)	NBB [NBB; NBB]	181	28 (15,5)	NBB [NBB; NBB]	1,04 [0,622; 1,750]	0,8678
PT: Schwindelgefühl	189	33 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	181	22 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	1,51 [0,875; 2,589]	0,1366
PT: Geschmacksveränderung	189	24 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	181	26 (14,4)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,501; 1,522]	0,6312
PT: Parästhesie	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	0,30 [0,107; 0,819]	0,0128
PT: Geschmacksstörung	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	0,58 [0,191; 1,790]	0,3435
PT: Synkope	189	5 (2,6)	43,2 [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,207; 2,318]	0,5496

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
PT: Tremor	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,52 [0,667; 9,521]	0,1578
PT: Hypoästhesie	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	3,96 [0,840; 18,654]	0,0604
PT: Gedächtnis- störung	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,277; 3,317]	0,9443
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
SOC Gesamt	189	131 (69,3)	1,4 [0,9; 2,2]	181	131 (72,4)	1,4 [0,8; 2,2]	0,90 [0,705; 1,150]	0,4125
PT: Fatigue	189	100 (52,9)	5,8 [2,8; 27,5]	181	98 (54,1)	4,2 [2,1; 24,0]	0,91 [0,684; 1,202]	0,4998
PT: Peripheres Ödem	189	26 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	181	29 (16,0)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,516; 1,506]	0,6423
PT: Fieber	189	24 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	181	14 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,65 [0,852; 3,194]	0,1337
PT: Asthenie	189	15 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	181	19 (10,5)	NBB [NBB; NBB]	0,74 [0,375; 1,455]	0,3798
PT: Schmerzen	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	11 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,335; 1,968]	0,6436
PT: Schüttelfrost	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	2,12 [0,646; 6,956]	0,2048
PT: Nicht-kardiale Brustschmerzen	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,19 [0,396; 3,560]	0,7580
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes								

Studie: 213361 (RUBY)^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
SOC Gesamt	189	133 (70,4)	0,7 [0,7; 1,0]	181	120 (66,3)	1,2 [0,7; 1,4]	1,15 [0,897; 1,475]	0,2797
PT: Alopezie	189	100 (52,9)	1,6 [1,1; NBB]	181	84 (46,4)	NBB [1,4; NBB]	1,12 [0,837; 1,498]	0,4662
PT: Juckreiz	189	38 (20,1)	NBB [NBB; NBB]	181	29 (16,0)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,778; 2,055]	0,3424
PT: Ausschlag	189	41 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	181	24 (13,3)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,042; 2,863]	0,0322
PT: Makulo-papulöser Ausschlag	189	27 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,03 [1,752; 9,256]	0,0004
PT: Trockene Haut	189	19 (10,1)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	2,58 [1,080; 6,153]	0,0270
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
SOC Gesamt	189	119 (63,0)	2,2 [1,3; 4,2]	181	118 (65,2)	1,8 [0,8; 2,8]	0,91 [0,700; 1,170]	0,4522
PT: Arthralgie	189	66 (34,9)	29,3 [13,8; NBB]	181	61 (33,7)	NBB [14,7; NBB]	0,99 [0,695; 1,398]	0,9423
PT: Myalgie	189	51 (27,0)	NBB [NBB; NBB]	181	51 (28,2)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,637; 1,387]	0,7511
PT: Rücken-schmerzen	189	33 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	181	26 (14,4)	NBB [38,7; NBB]	1,25 [0,740; 2,102]	0,4080
PT: Schmerzen in einer Extremität	189	23 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	181	25 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,486; 1,531]	0,6204
PT: Knochen-schmerzen	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	11 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,370; 2,068]	0,7608

Studie: 213361 (RUBY)^a	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
Endpunkt								
UEs jeglichen Schweregrads	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
PT: Muskelschwäche	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	9 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	0,95 [0,386; 2,354]	0,9164
PT: Muskelspasmen	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	2,00 [0,610; 6,540]	0,2436
Untersuchungen								
SOC Gesamt	189	114 (60,3)	4,0 [3,5; 7,3]	181	94 (51,9)	5,9 [3,0; 27,7]	1,16 [0,878; 1,524]	0,2854
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	189	28 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	181	30 (16,6)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,524; 1,473]	0,6314
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	189	25 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	181	27 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	0,84 [0,489; 1,457]	0,5397
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	189	28 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	181	17 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	1,59 [0,871; 2,908]	0,1284
PT: Alanin-aminotransferase erhöht	189	25 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	2,12 [1,041; 4,311]	0,0340
PT: Kreatinin im Blut erhöht	189	23 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,13 [1,009; 4,476]	0,0419
PT: Aspartatamino-transferase erhöht	189	24 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	3,23 [1,392; 7,518]	0,0039
PT: Amylase erhöht	189	18 (9,5)	NBB [40,2; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	1,69 [0,757; 3,792]	0,1947
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	16 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	0,72 [0,338; 1,517]	0,3723
PT: Lipase erhöht	189	14 (7,4)	NBB [40,2; NBB]	181	11 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,483; 2,377]	0,8600

Studie: 213361 (RUBY)^a	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
Endpunkt								
UEs jeglichen Schweregrads	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
PT: Gewicht erniedrigt	189	15 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	1,77 [0,750; 4,188]	0,1858
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	9 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,396; 2,407]	0,9606
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
SOC Gesamt	189	107 (56,6)	4,4 [3,4; 9,7]	181	97 (53,6)	4,3 [2,7; 26,8]	1,06 [0,806; 1,400]	0,6558
PT: Hypo-magnesiämie	189	42 (22,2)	NBB [NBB; NBB]	181	52 (28,7)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,485; 1,101]	0,1339
PT: Verminderter Appetit	189	43 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	181	31 (17,1)	NBB [NBB; NBB]	1,36 [0,854; 2,154]	0,1943
PT: Hypokaliämie	189	39 (20,6)	NBB [NBB; NBB]	181	24 (13,3)	NBB [NBB; NBB]	1,59 [0,954; 2,644]	0,0730
PT: Hyperglykämie	189	17 (9,0)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	1,34 [0,637; 2,801]	0,4431
PT: Hyponatriämie	189	17 (9,0)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,626; 2,763]	0,4675
PT: Dehydration	189	14 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	1,59 [0,664; 3,788]	0,2925
PT: Hypophosphatämie	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,48 [0,163; 1,404]	0,1702
PT: Hypoalbuminämie	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	2,17 [0,668; 7,059]	0,1869
PT: Hypokalzämie	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	4,37 [0,944; 20,254]	0,0394

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems								
SOC Gesamt	189	91 (48,1)	11,0 [3,8; NBB]	181	84 (46,4)	14,5 [3,6; NBB]	0,99 [0,730; 1,332]	0,9304
PT: Anämie	189	73 (38,6)	NBB [NBB; NBB]	181	71 (39,2)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,691; 1,340]	0,8227
PT: Neutropenie	189	22 (11,6)	NBB [NBB; NBB]	181	23 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,486; 1,569]	0,6523
PT: Thrombo- zytopenie	189	21 (11,1)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	1,33 [0,683; 2,588]	0,4003
PT: Leukopenie	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,47 [0,161; 1,383]	0,1608
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	189	86 (45,5)	13,8 [9,6; 27,5]	181	64 (35,4)	NBB [12,8; NBB]	1,40 [1,007; 1,938]	0,0440
PT: Dyspnoe	189	39 (20,6)	NBB [35,1; NBB]	181	32 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	1,15 [0,720; 1,836]	0,5553
PT: Husten	189	26 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	181	21 (11,6)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,696; 2,211]	0,4648
PT: Lungenembolie	189	18 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	1,40 [0,671; 2,910]	0,3699
PT: Belastungs- dyspnoe	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	0,77 [0,333; 1,799]	0,5505
PT: Schmerzen im Oropharynx	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,390; 2,974]	0,8865
PT: Epistaxis	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,51 [0,664; 9,458]	0,1607

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt	189	94 (49,7)	15,3 [8,9; 21,5]	181	74 (40,9)	14,9 [11,9; 25,1]	1,18 [0,865; 1,617]	0,2855
PT: Harnwegs- infektion	189	39 (20,6)	NBB [39,9; NBB]	181	27 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	1,34 [0,818; 2,194]	0,2439
PT: COVID-19	189	16 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [34,2; NBB]	1,04 [0,509; 2,119]	0,9191
PT: Pneumonie	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	5,36 [1,159; 24,772]	0,0167
PT: Infektion der oberen Atemwege	189	6 (3,2)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,281; 2,778]	0,8328
PT: Zahninfektion	189	3 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	0,37 [0,094; 1,444]	0,1362
Psychiatrische Erkrankungen								
SOC Gesamt	189	61 (32,3)	NBB [19,1; NBB]	181	43 (23,8)	NBB [NBB; NBB]	1,46 [0,986; 2,157]	0,0593
PT: Schlaflosigkeit	189	30 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	181	23 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,729; 2,164]	0,4132
PT: Angst	189	16 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	1,05 [0,517; 2,130]	0,8958
PT: Depression	189	18 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	2,87 [1,136; 7,233]	0,0195
PT: Verwirrtheits- zustand	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	3,24 [0,671; 15,669]	0,1218
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
SOC Gesamt	189	48 (25,4)	NBB [34,5; NBB]	181	46 (25,4)	39,8 [37,1; NBB]	0,89 [0,587; 1,344]	0,5728
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	189	25 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	181	25 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	0,95 [0,547; 1,660]	0,8653
PT: Sturz	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	1,21 [0,458; 3,192]	0,7017
PT: Kontusion	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	1,52 [0,441; 5,224]	0,5059
Gefäßerkrankungen								
SOC Gesamt	189	53 (28,0)	NBB [33,1; NBB]	181	44 (24,3)	NBB [32,6; NBB]	1,10 [0,734; 1,638]	0,6523
PT: Hypertonie	189	21 (11,1)	NBB [NBB; NBB]	181	13 (7,2)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [0,742; 2,975]	0,2605
PT: Hitzewallung	189	11 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	181	9 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	1,04 [0,431; 2,524]	0,9257
PT: Hypotonie	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	1,45 [0,473; 4,429]	0,5152
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
SOC Gesamt	189	43 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	181	33 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	1,27 [0,805; 2,007]	0,3024
PT: Dysurie	189	13 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	1,66 [0,660; 4,186]	0,2756
PT: Harninkontinenz	189	11 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	181	9 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	1,07 [0,443; 2,600]	0,8789

Studie: 213361 (RUBY)^a	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
Endpunkt								
UEs jeglichen Schweregrads	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
PT: Pollakisurie	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	1 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	9,82 [1,246; 77,452]	0,0081
PT: Hämaturie	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,263; 3,193]	0,8906
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
SOC Gesamt	189	38 (20,1)	NBB [NBB; NBB]	181	27 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	1,34 [0,814; 2,198]	0,2503
PT: vaginale Blutung	189	13 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	1,50 [0,621; 3,641]	0,3638
PT: Beckenschmerzen	189	11 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,87 [0,688; 5,068]	0,2134
Endokrine Erkrankungen								
SOC Gesamt	189	34 (18,0)	NBB [NBB; NBB]	181	14 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	2,48 [1,327; 4,622]	0,0032
PT: Hypothyreose	189	24 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,144; 5,026]	0,0168
Erkrankungen des Immunsystems								
SOC Gesamt	189	25 (13,2)	NBB [38,2; NBB]	181	19 (10,5)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,674; 2,276]	0,4760
PT: Arzneimittel-überempfindlichkeit	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,44 [0,149; 1,286]	0,1235
PT: Hypersensitivität	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	1,65 [0,482; 5,648]	0,4142
Herzerkrankungen								
SOC Gesamt	189	31 (16,4)	43,0 [NBB; NBB]	181	16 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	1,83 [0,998; 3,348]	0,0473

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
PT: Palpitationen	189	10 (5,3)	43,0 [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	1,33 [0,504; 3,508]	0,5640
Augenerkrankungen								
SOC Gesamt	189	22 (11,6)	NBB [NBB; NBB]	181	22 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,466; 1,548]	0,5937
PT: verschwommenes Sehen	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,376; 3,335]	0,8392
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
SOC Gesamt	189	17 (9,0)	NBB [NBB; NBB]	181	11 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	1,42 [0,663; 3,034]	0,3651
PT: Tinnitus	189	6 (3,2)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,328; 3,563]	0,8972
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
SOC Gesamt	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	1,25 [0,394; 4,000]	0,7006
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quelle: Tabelle 3.0502 und Tabelle 3.0902 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrads nach SOC und PT zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, sowohl Vor- als auch Nachteile.

Ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel konnte für den PT „Parästhesie“ (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,107; 0,819]; $p = 0,0128$) beobachtet werden.

Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95 %-KI]: 1,40 [1,007; 1,938]; $p = 0,0440$) und „Endokrine Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 2,48 [1,327; 4,622]; $p = 0,0032$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms. Ebenfalls konnte ein signifikanter Nachteil bei den PTs „Ausschlag“ (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,042; 2,863]; $p = 0,0322$), „Makulo-papulöser Ausschlag“ (HR [95 %-KI]: 4,03 [1,752; 9,256]; $p = 0,0004$), „Trockene Haut“ (HR [95 %-KI]: 2,58 [1,080; 6,153]; $p = 0,0270$), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,12 [1,041; 4,311]; $p = 0,0340$), „Kreatinin im Blut erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,009; 4,476]; $p = 0,0419$), „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 3,23 [1,392; 7,518]; $p = 0,0039$), „Pneumonie“ (HR [95 %-KI]: 5,36 [1,159; 24,772]; $p = 0,0167$), „Depression“ (HR [95 %-KI]: 2,87 [1,136; 7,233]; $p = 0,0195$), „Pollakisurie“ (HR [95 %-KI]: 9,82 [1,246; 77,452]; $p = 0,0081$) sowie „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 2,40 [1,144; 5,026]; $p = 0,0168$) beobachtet werden. Ein signifikanter Nachteil zeigte sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, zudem bei der SOC „Herzkrankheiten“ (HR [95 %-KI]: 1,83 [0,998; 3,348]; $p = 0,0473$) und dem PT „Hypokalzämie“ (HR [95 %-KI]: 4,37 [0,944; 20,254]; $p = 0,0394$), bei denen eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p -Wert besteht. Diese Diskrepanz ist auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen (Cox-Regression und Log-Rank-Test) zurückzuführen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind in Abbildung 4-99 bis Abbildung 4-113 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

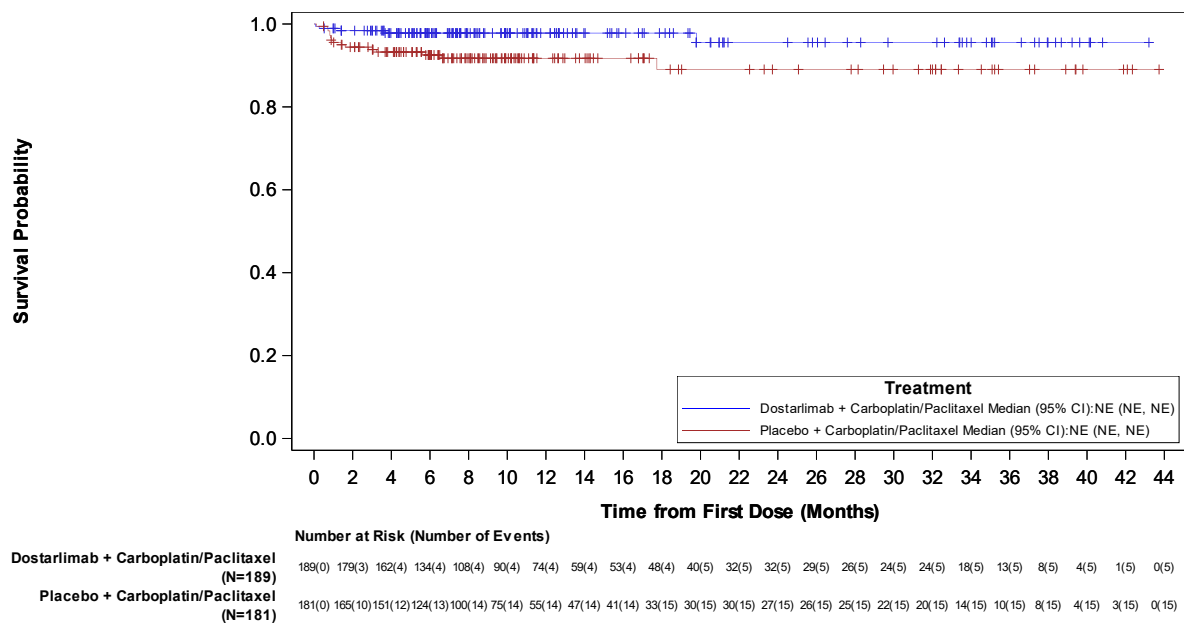


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Parästhesie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

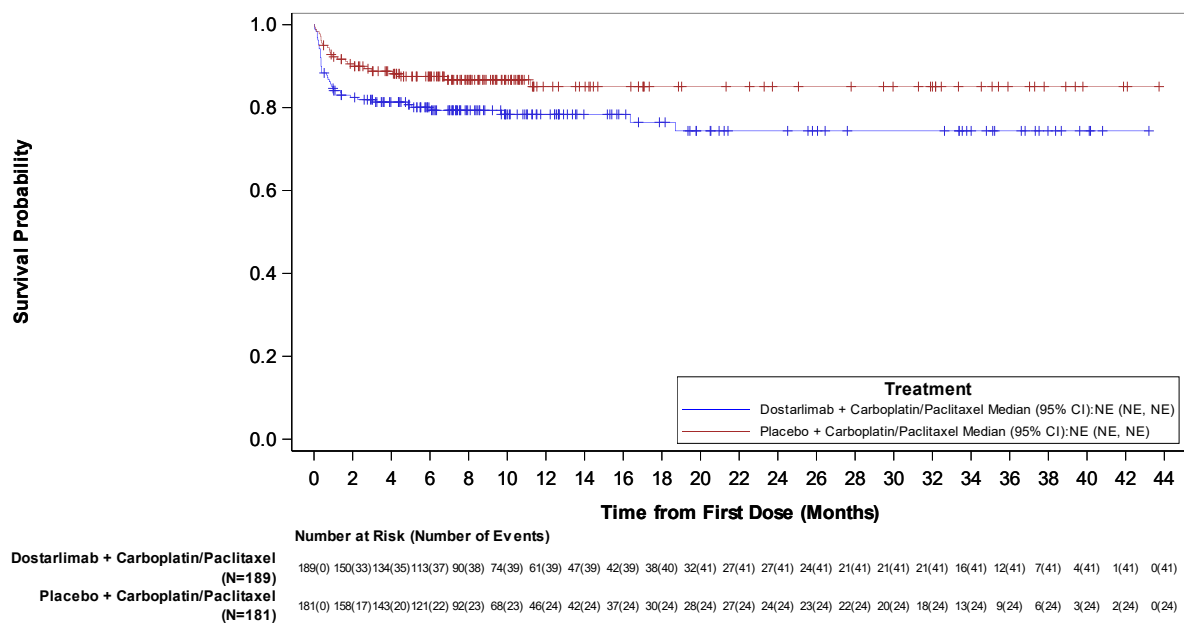


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

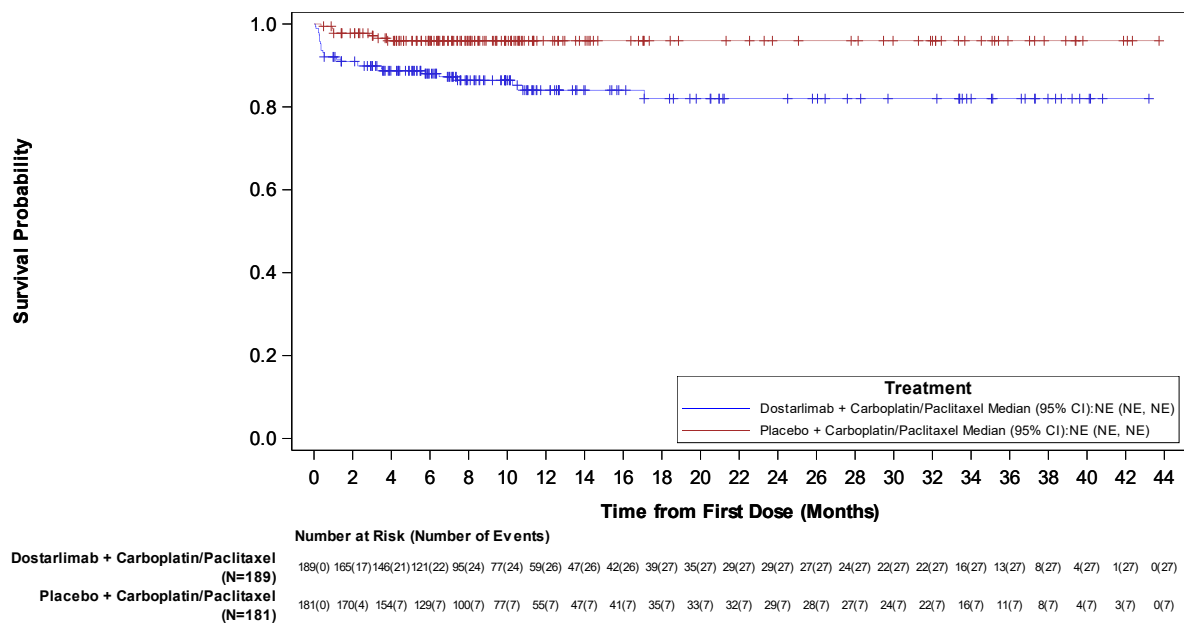


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Makulo-papulöser Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

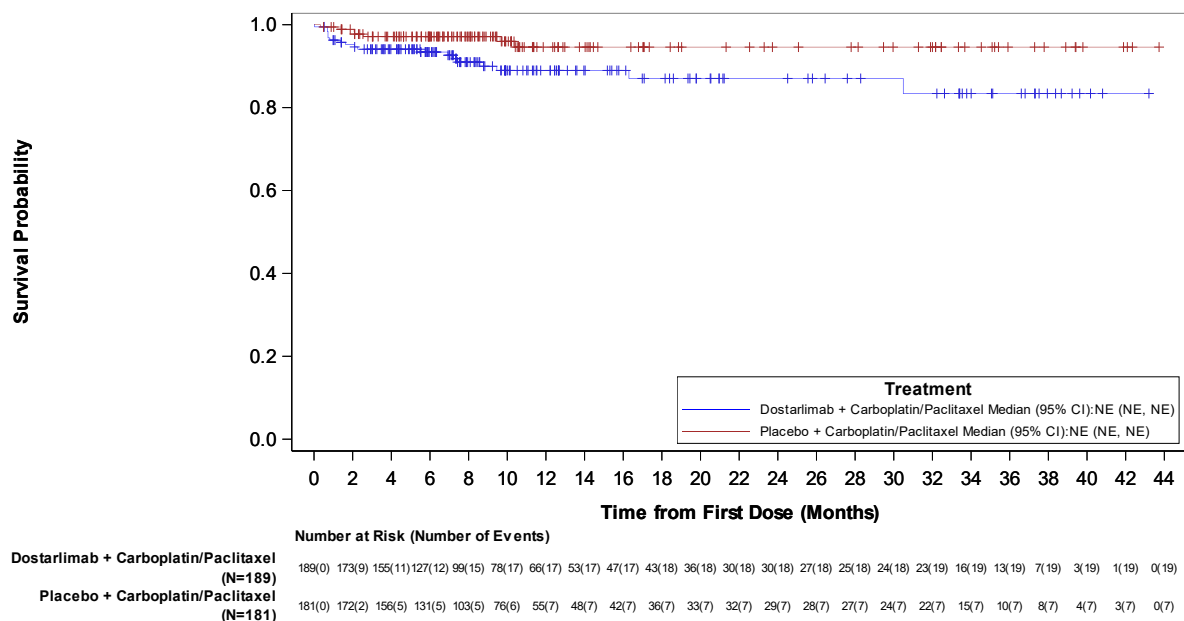


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Trockene Haut“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

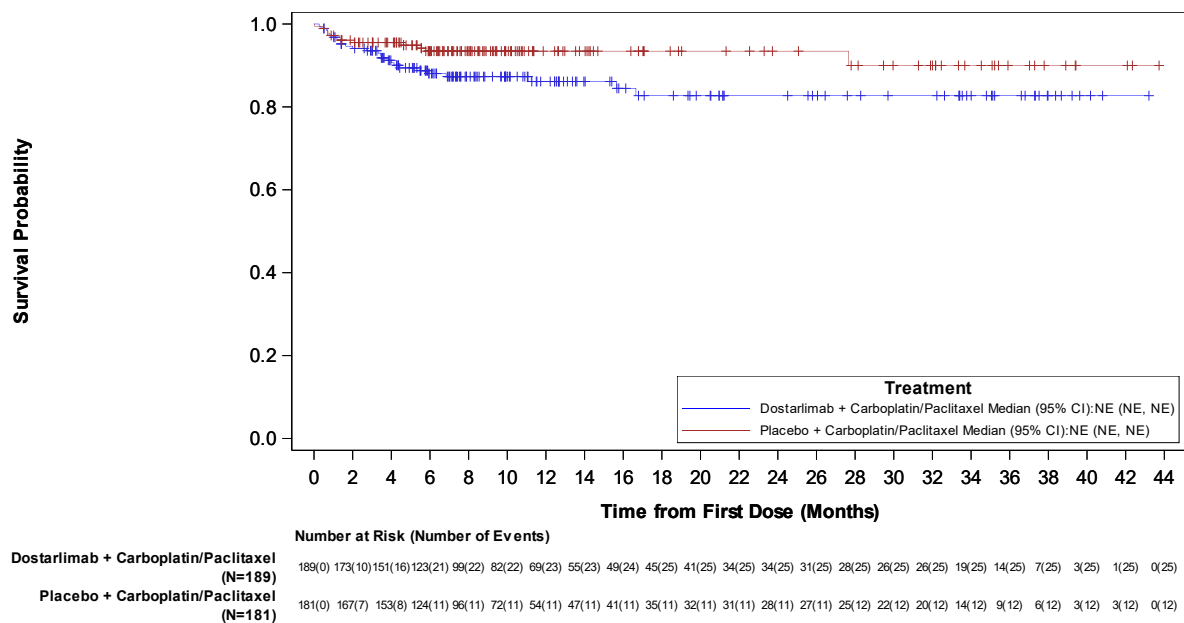


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

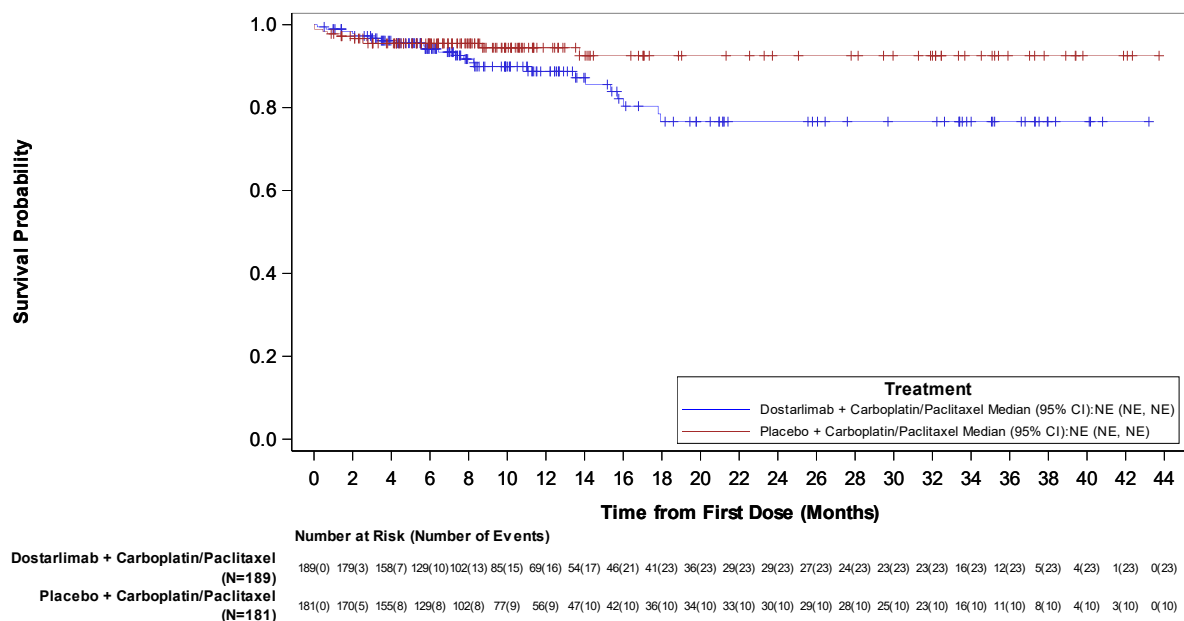


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Kreatinin im Blut erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

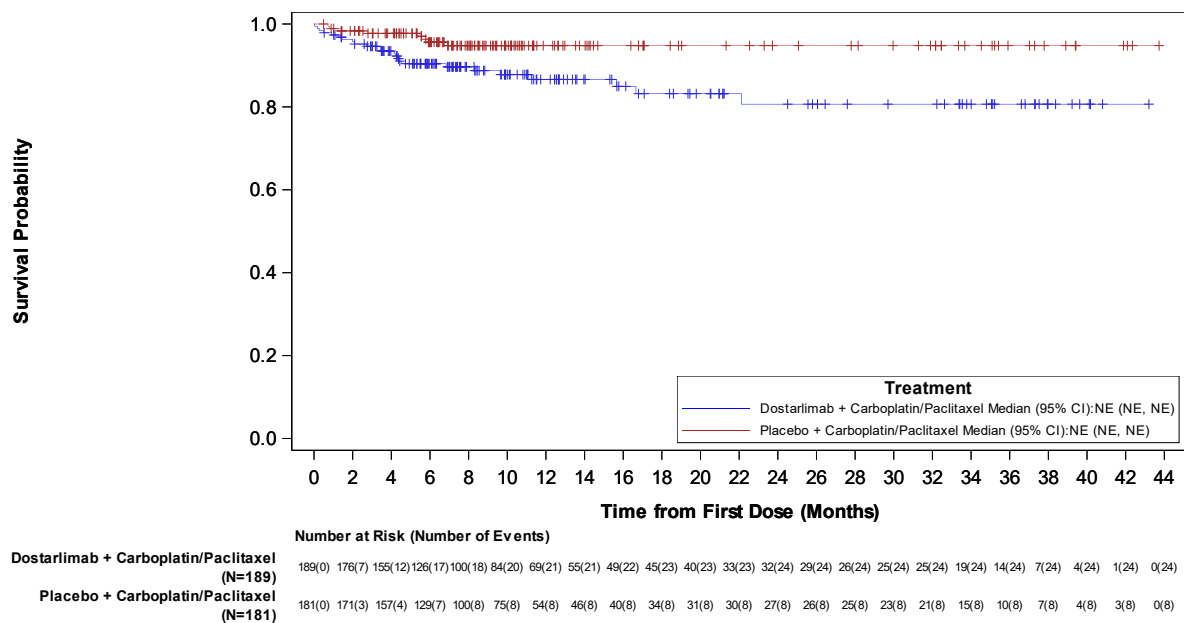


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

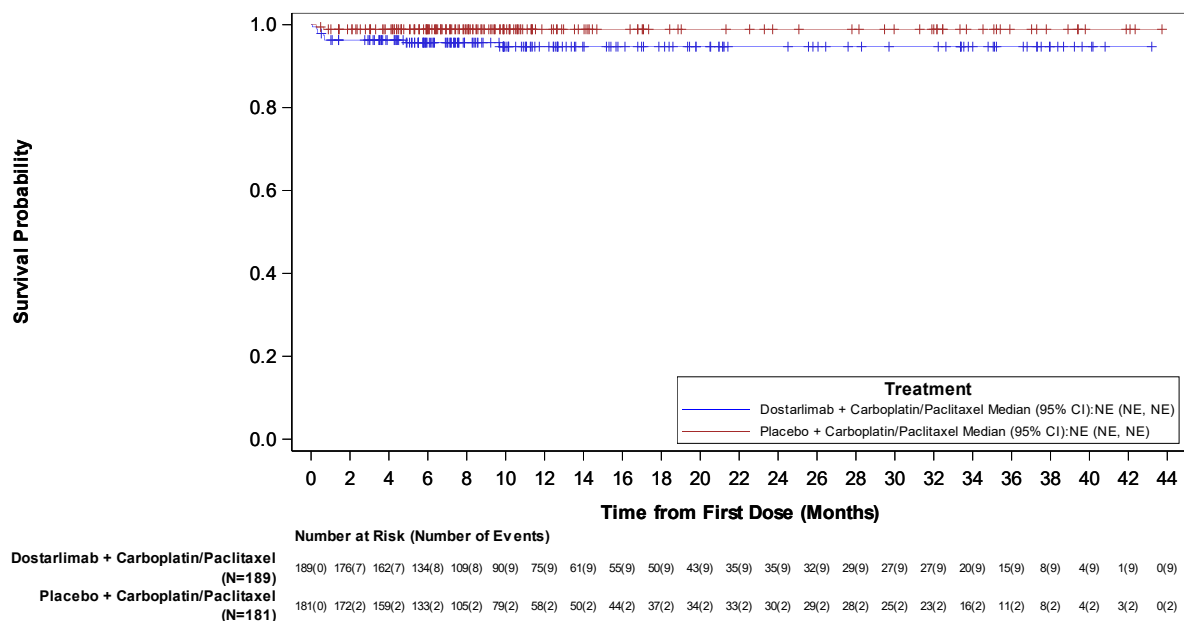


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Hypokalzämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

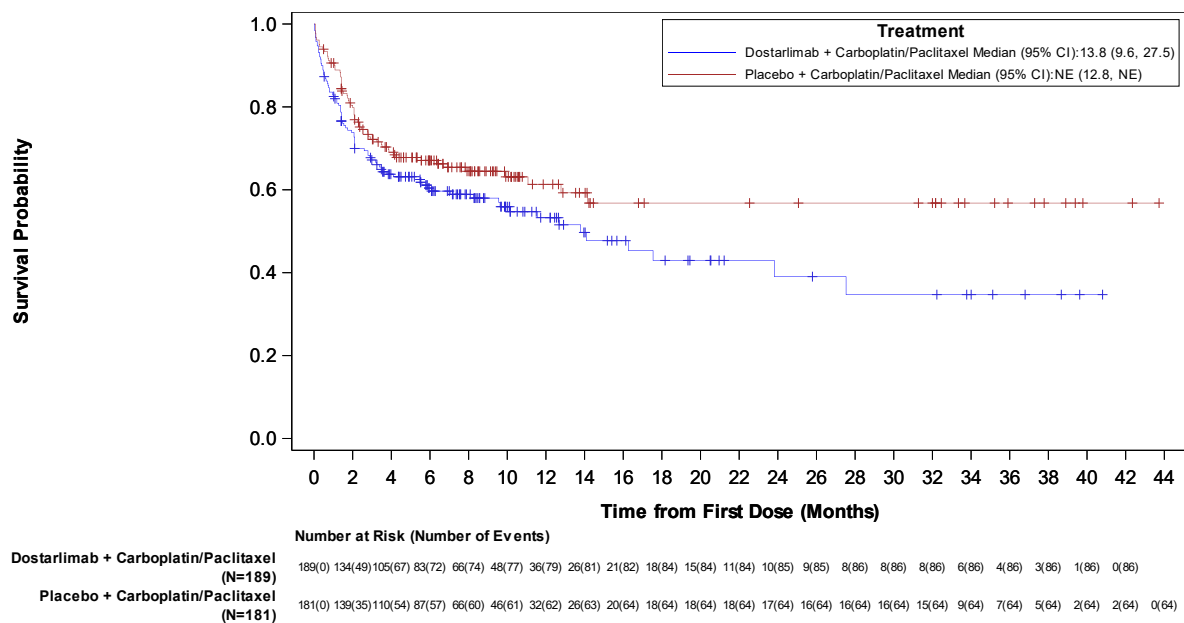


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

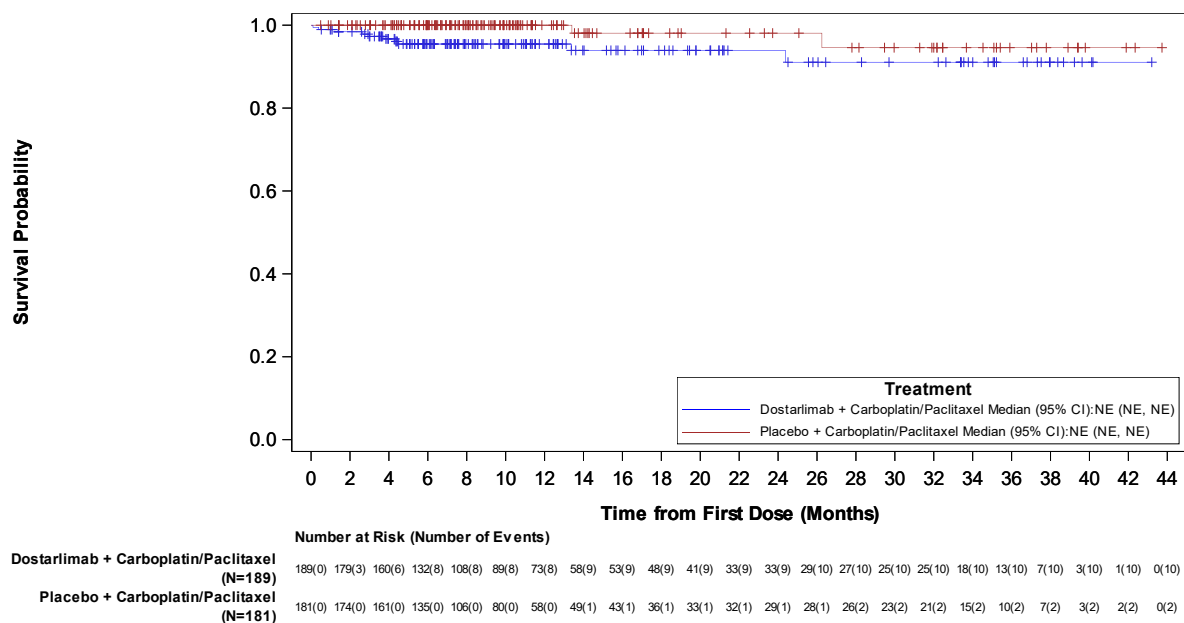


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Pneumonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

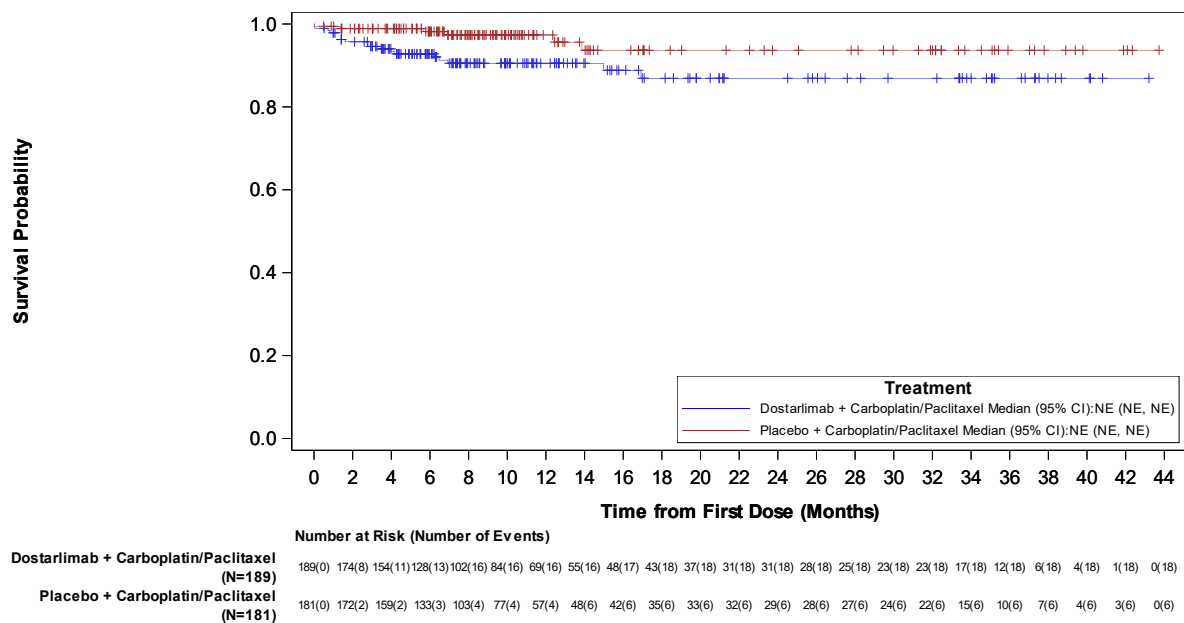


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Depression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

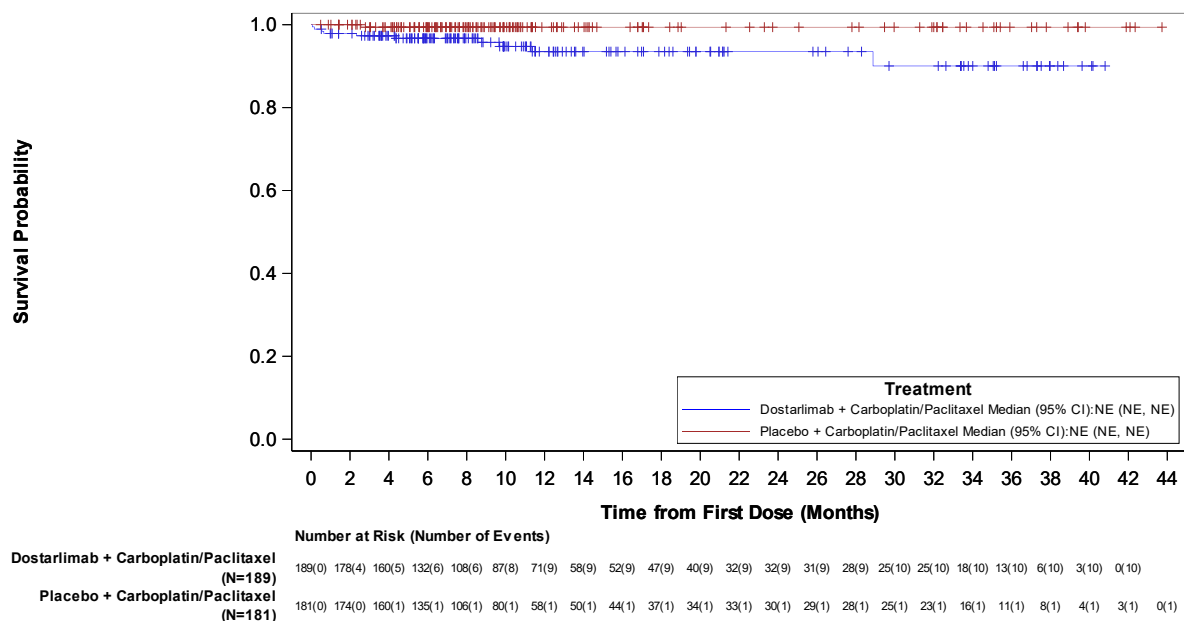


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Pollakisurie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

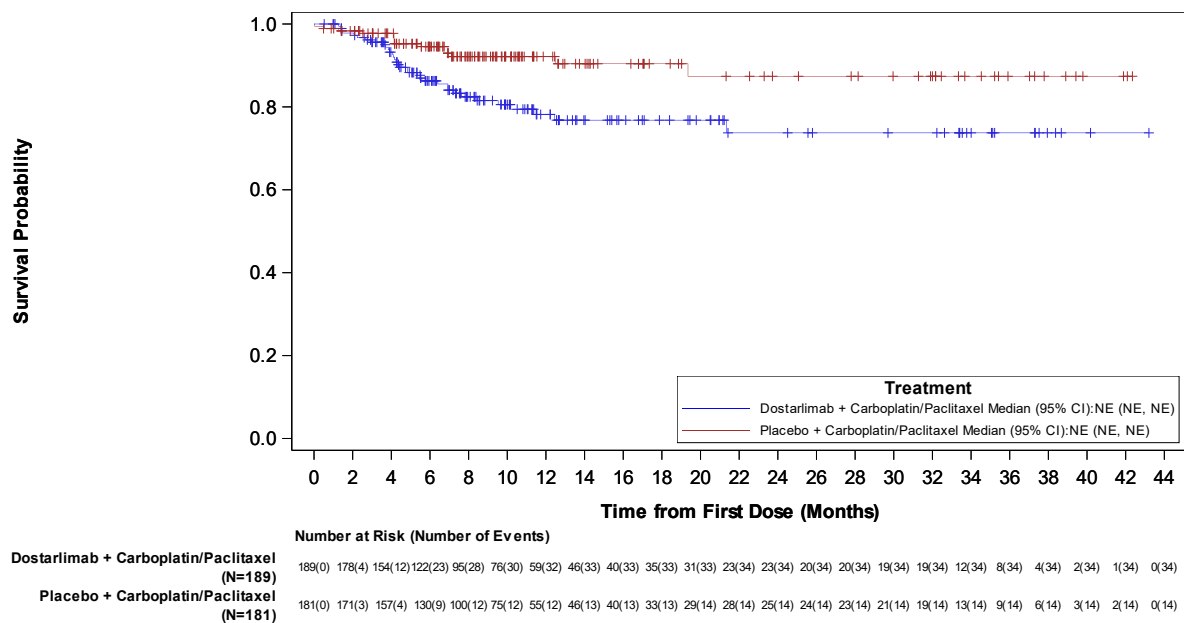


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Endokrine Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

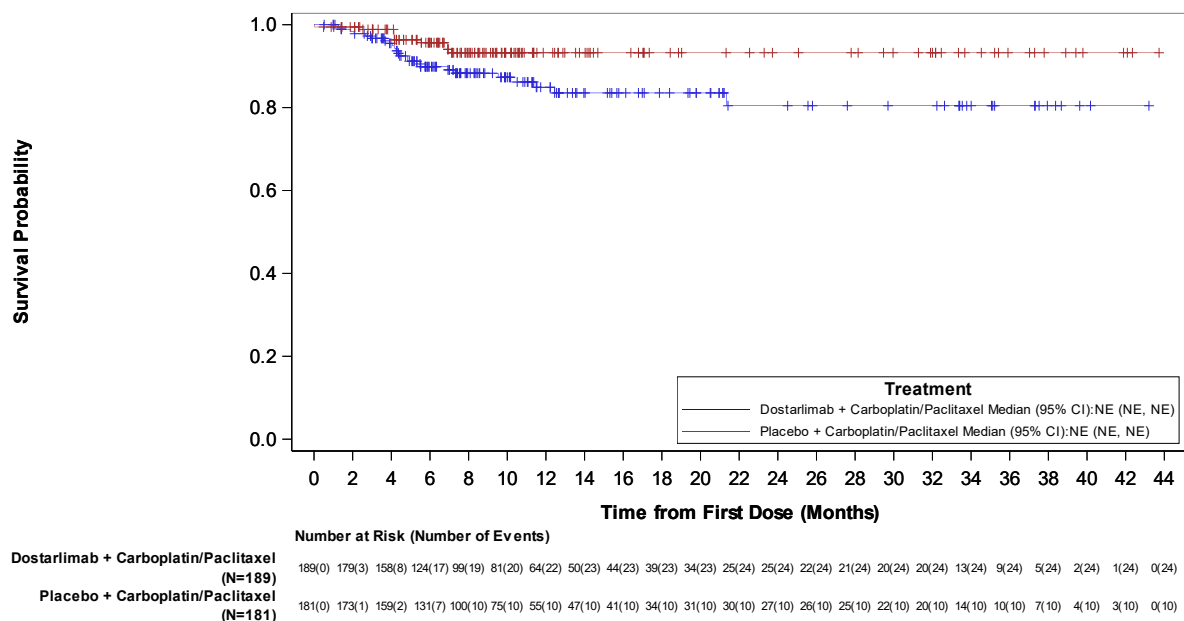


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT „Hypothyreose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

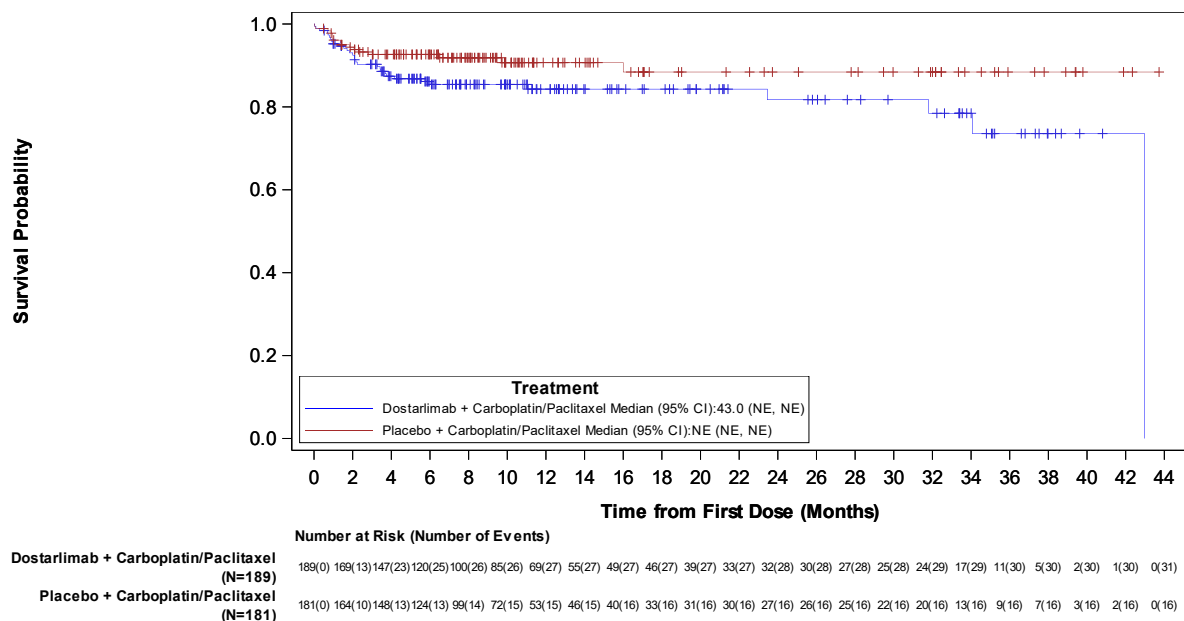


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-74 zeigt einen Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Untersuchungen								
SOC Gesamt	189	54 (28,6)	40,2 [33,1; NBB]	181	42 (23,2)	NBB [NBB; NBB]	1,18 [0,789; 1,774]	0,4147
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	189	16 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	181	22 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	0,70 [0,365; 1,327]	0,2702

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥3)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
PT: Lymphozyten- zahl erniedrigt	189	10 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	181	12 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,354; 1,905]	0,6409
PT: Leukozyten- zahl erniedrigt	189	14 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	2,63 [0,947; 7,309]	0,0541
PT: Thrombozyten- zahl erniedrigt	189	4 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	0,45 [0,134; 1,494]	0,1798
PT: Lipase erhöht	189	8 (4,2)	NBB [40,2; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,03 [0,530; 7,745]	0,2922
PT: Amylase erhöht	189	9 (4,8)	NBB [40,2; NBB]	181	1 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	6,87 [0,866; 54,554]	0,0345
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems								
SOC Gesamt	189	43 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	181	42 (23,2)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,632; 1,488]	0,8881
PT: Anämie	189	28 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	181	27 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	1,01 [0,592; 1,725]	0,9696
PT: Neutropenie	189	14 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,421; 1,812]	0,7160
PT: Thrombo- zytopenie	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,390; 3,911]	0,7190
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
SOC Gesamt	189	33 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	181	19 (10,5)	NBB [NBB; NBB]	1,57 [0,886; 2,765]	0,1191
PT: Hypokaliämie	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	1,65 [0,552; 4,924]	0,3671

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥3)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
PT: Hyponatriämie	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,425; 3,574]	0,7005
PT: Hyperglykämie	189	6 (3,2)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	1,50 [0,423; 5,332]	0,5264
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	189	16 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	181	9 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	1,60 [0,703; 3,632]	0,2585
PT: Lungen- embolie	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	1,34 [0,545; 3,292]	0,5223
Gefäßerkrankungen								
SOC Gesamt	189	18 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	2,95 [1,170; 7,442]	0,0161
PT: Hypertonie	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	2,82 [0,907; 8,743]	0,0612
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes								
SOC Gesamt	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,93 [0,722; 5,142]	0,1824
PT: Ausschlag	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,52 [0,668; 9,529]	0,1573
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	189	17 (9,0)	NBB [NBB; NBB]	181	16 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	0,99 [0,501; 1,972]	0,9866
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt	189	25 (13,2)	NBB [39,9; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	4,60 [1,754; 12,053]	0,0007
Erkrankungen des Nervensystems								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
SOC Gesamt	189	15 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,447; 1,880]	0,8146
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
SOC Gesamt	189	11 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	181	11 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,415; 2,212]	0,9199
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
SOC Gesamt	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,22 [0,386; 3,881]	0,7271
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC Gesamt	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [37,1; NBB]	0,80 [0,244; 2,624]	0,7124
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.3302 und Tabelle 3.3702 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms für die SOCs „Gefäßerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 2,95 [1,170; 7,442]; p = 0,0161) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 4,60 [1,754; 12,053]; p = 0,0007) sowie das PT „Amylase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 6,87 [0,866; 54,554]; p = 0,0345). Beim PT „Amylase erhöht“ zeigte sich eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert, welche auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen ist (Cox-Regression und Log-Rank-Test).

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind in Abbildung 4-114 bis Abbildung 4-116 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

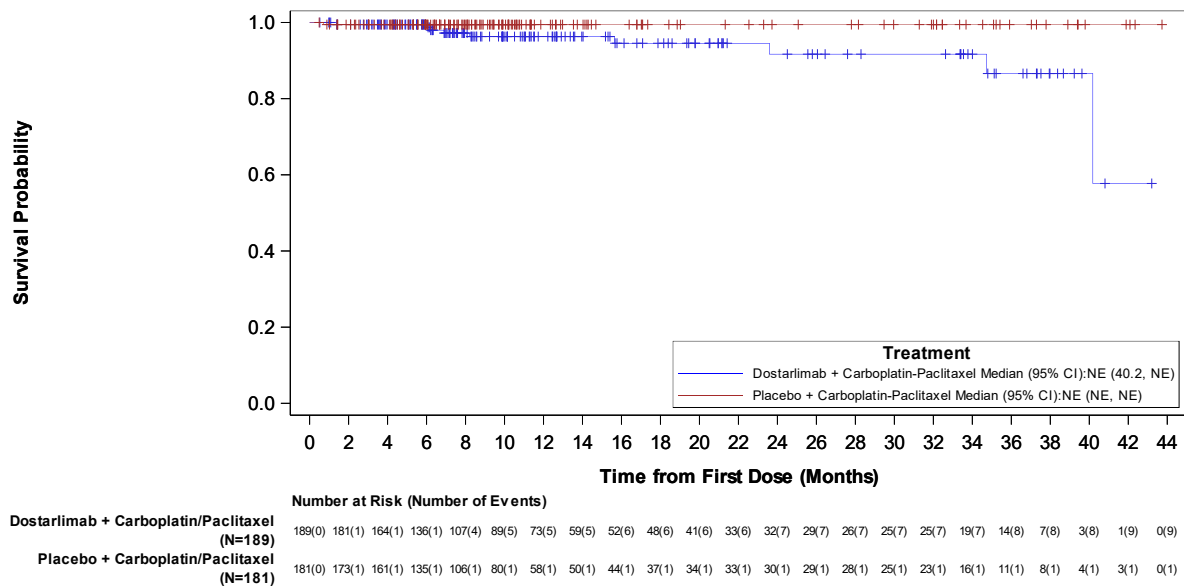


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT „Amylase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

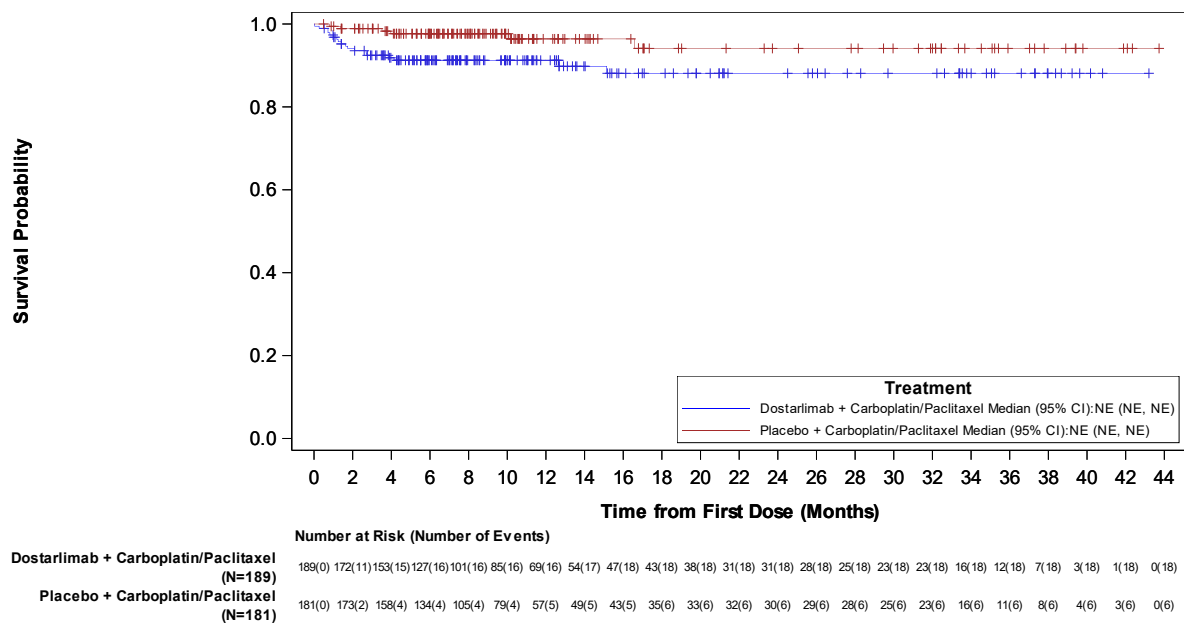


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC „Gefäßerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

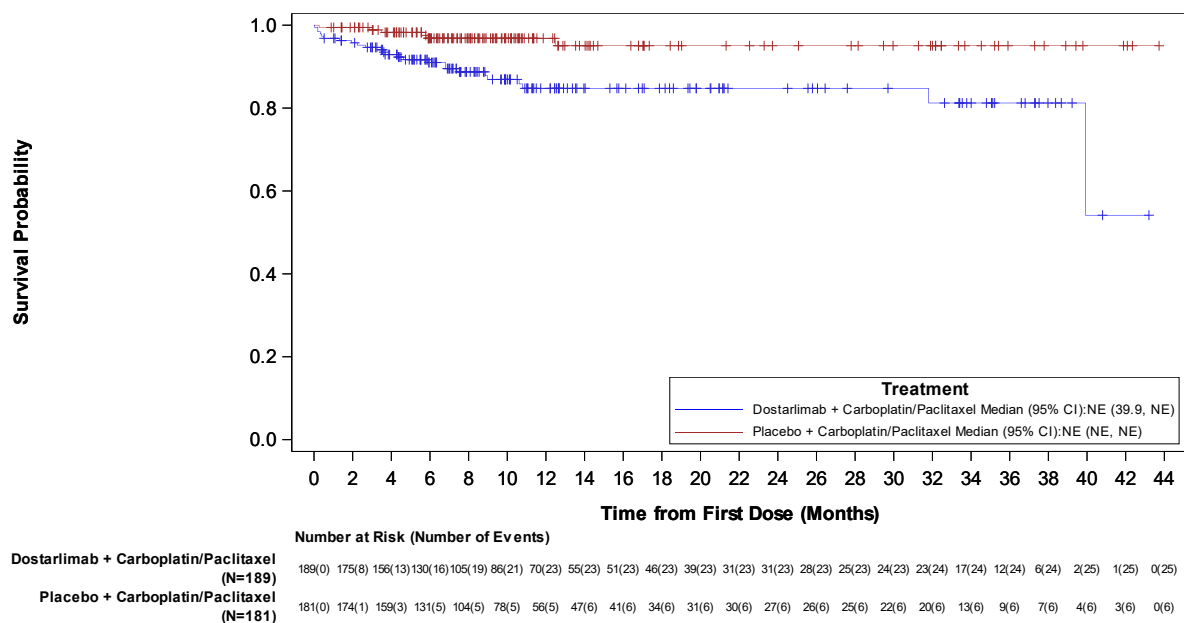


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-75 zeigt einen Überblick über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen insgesamt UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
SOC Gesamt	189	13 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	2,35 [0,834; 6,625]	0,0961
PT: Lungenembolie	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,05 [0,525; 8,011]	0,2909
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
SOC Gesamt	189	15 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	181	14 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,493; 2,122]	0,9505
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
SOC Gesamt	189	22 (11,6)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,53 [1,427; 8,732]	0,0036
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
SOC Gesamt	189	14 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	1,34 [0,596; 3,029]	0,4751
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems								
SOC Gesamt	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,347; 2,103]	0,7313
Erkrankungen des Nervensystems								
SOC Gesamt	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	8 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,320; 2,326]	0,7714
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
SOC Gesamt	189	7 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	181	6 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	1,09 [0,365; 3,245]	0,8796
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.1702 und Tabelle 3.2102 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigte sich für das SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 3,53 [1,427; 8,732]; p = 0,0036).

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind in Abbildung 4-117 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

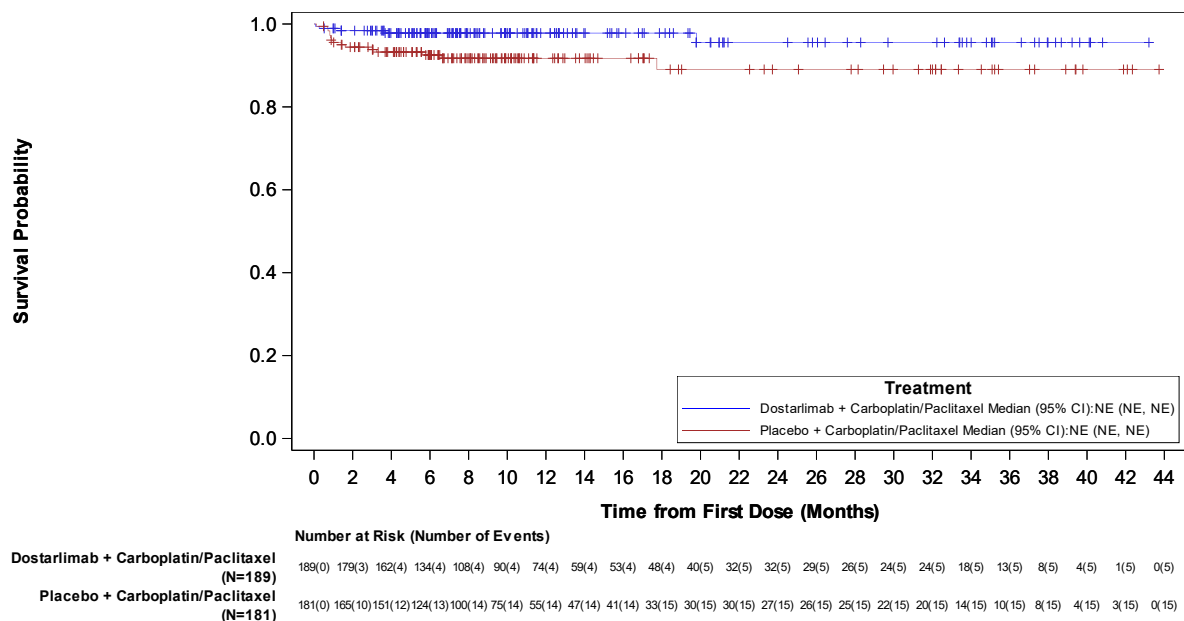


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

Tabelle 4-76 zeigt einen Überblick über Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT. Die Darstellung erfolgt entsprechend der Dossievorlage deskriptiv.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)
Erkrankungen des Nervensystems				
SOC Gesamt	189	13 (6,9)	181	7 (3,9)
PT: Periphere Neuropathie	189	5 (2,6)	181	3 (1,7)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	189	7 (3,7)	181	1 (0,6)
PT: Gleichgewichtsstörung	189	1 (0,5)	181	0
PT: Hypästhesie	189	0	181	1 (0,6)

Studie: 213361 (RUBY)^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N^b	n^c (%)	N^b	n^c (%)
PT: Parästhesie	189	0	181	1 (0,6)
PT: Periphere motorische Neuropathie	189	1 (0,5)	181	0
PT: Somnolenz	189	0	181	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems				
SOC gesamt	189	7 (3,7)	181	4 (2,2)
PT: Arzneimittelüberempfindlichkeit	189	2 (1,1)	181	2 (1,1)
PT: Anaphylaktische Reaktion	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Hypersensibilität	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Infusionsbedingte Hypersensibilitätsreaktion	189	1 (0,5)	181	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
SOC Gesamt	189	4 (2,1)	181	7 (3,9)
PT: Infusionsbedingte Reaktion	189	4 (2,1)	181	7 (3,9)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems				
SOC Gesamt	189	3 (1,6)	181	5 (2,8)
PT: Thrombozytopenie	189	1 (0,5)	181	2 (1,1)
PT: Anämie	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Neutropenie	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Panzytopenie	189	0	181	1 (0,6)
Untersuchungen				
SOC Gesamt	189	6 (3,2)	181	2 (1,1)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	189	2 (1,1)	181	0
PT: Lipase erhöht	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Amylase erhöht	189	1 (0,5)	181	0
PT: Kreatinin im Blut erhöht	189	1 (0,5)	181	0

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)
PT: Glukose im Blut erhöht	189	1 (0,5)	181	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
SOC Gesamt	189	3 (1,6)	181	4 (2,2)
PT: Ausschlag	189	1 (0,5)	181	2 (1,1)
PT: Juckreiz	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Ausschlag, makulopapulös	189	2 (1,1)	181	0
PT: Hyperhidrose	189	0	181	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
SOC Gesamt	189	4 (2,1)	181	2 (1,1)
PT: Diarrhö	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Kolitis	189	0	181	1 (0,6)
PT: Übelkeit	189	1 (0,5)	181	0
PT: Pankreatitis	189	1 (0,5)	181	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
SOC Gesamt	189	5 (2,6)	181	1 (0,6)
PT: Asthenie	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Fatigue	189	1 (0,5)	181	0
PT: Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	189	1 (0,5)	181	0
PT: Malaise	189	1 (0,5)	181	0
PT: Fieber	189	1 (0,5)	181	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
SOC Gesamt	189	4 (2,1)	181	1 (0,6)
PT: COVID-19	189	1 (0,5)	181	0
PT: Enzephalitis	189	1 (0,5)	181	0
PT: Klebsiella-Sepsis	189	0	181	1 (0,6)

Studie: 213361 (RUBY)^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N^b	n^c (%)	N^b	n^c (%)
PT: Pneumonie	189	1 (0,5)	181	0
PT: Sepsis	189	1 (0,5)	181	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
SOC Gesamt	189	4 (2,1)	181	1 (0,6)
PT: Pneumonitis	189	2 (1,1)	181	0
PT: Laryngitis	189	1 (0,5)	181	0
PT: Schmerzen im Oropharynx	189	1 (0,5)	181	0
PT: Lungenembolie	189	0	181	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
SOC Gesamt	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Dehydration	189	0	181	1 (0,6)
PT: Hyperkalziämie	189	1 (0,5)	181	0
PT: Hypokaliämie	189	1 (0,5)	181	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
SOC Gesamt	189	2 (1,1)	181	1 (0,6)
PT: Arthralgie	189	1 (0,5)	181	0
PT: Muskelschwäche	189	1 (0,5)	181	0
PT: Sklerodermie	189	0	181	1 (0,6)
Endokrine Erkrankungen				
SOC Gesamt	189	2 (1,1)	181	0
PT: Hypothyreose	189	1 (0,5)	181	0
PT: Inadäquate antidiuretisches Hormon-Sekretion	189	1 (0,5)	181	0
Leber- und Gallenerkrankungen				
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
PT: Autoimmune Hepatitis	189	1 (0,5)	181	1 (0,6)
Herzerkrankungen				

Studie: 213361 (RUBY)^a Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP	
	N^b	n^c (%)	N^b	n^c (%)
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	0
PT: Vorhofflimmern	189	1 (0,5)	181	0
Augenerkrankungen				
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	0
PT: Uveitis	189	1 (0,5)	181	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)				
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	0
PT: Lymphom des Zentralnervensystems	189	1 (0,5)	181	0
Psychiatrische Erkrankungen				
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	0
PT: Delusion	189	1 (0,5)	181	0
PT: Halluzination	189	1 (0,5)	181	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
SOC Gesamt	189	0	181	1 (0,6)
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung	189	0	181	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen				
SOC Gesamt	189	1 (0,5)	181	0
PT: Hypotonie	189	1 (0,5)	181	0
a: Datenschnitt vom 22.09.2023				
b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)				
c: Patientinnen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit der Studienmedikation				
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quellen: Tabelle 14.3.1.35 (⁴⁹ GSK, 2024)				

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse konnten bei 26,5 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und 16,0 % der Patientinnen im Kontrollarm beobachtet werden.

Die häufigsten Therapieabbrüche konnten im Dostarlimab-Arm auf das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (6,9 %) zurückgeführt werden. Im Kontrollarm kam es aufgrund des SOCs „Erkrankungen des Nervensystems“ (3,9 %) sowie des SOCs „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (3,9 %) zu den häufigsten Therapieabbrüchen.

4.3.1.3.1.4.1.3 Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-77 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	189	102 (54,0)	9,5 [4,1; 15,7]	181	65 (35,9)	NBB [27,1; NBB]	1,59 [1,157; 2,173]	0,0036
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	189	89 (47,1)	13,8 [7,4; NBB]	181	58 (32,0)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [1,068; 2,086]	0,0171
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	189	30 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	181	15 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	2,10 [1,110; 3,956]	0,0196
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	3,76 [1,060; 13,334]	0,0277
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.4502, Tabelle 3.4902, Tabelle 3.5302 und Tabelle 3.5702 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse konnten im Dostarlimab-Arm bei 54,0 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 35,9 % der Patientinnen beobachtet werden. Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel therapiert wurden, waren im Median nach 9,5 Monaten von einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis betroffen. Für Patientinnen, die nur mit Carboplatin-Paclitaxel therapiert wurden, konnte keine mediane Ereigniszeit berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 1,59 [1,157; 2,173]; p = 0,0036).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) traten bei 47,1 % der Patientinnen im Dostarlimab-Arm und bei 32,0 % der Patientinnen im Kontrollarm auf. Patientinnen im Dostarlimab-Arm waren im Median nach 13,8 Monaten von einem entsprechenden Ereignis betroffen. Für Patientinnen im Kontrollarm konnte keine mediane Ereigniszeit berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 1,49 [1,068; 2,086]; p = 0,0171).

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Dostarlimab-Arm bei 15,9 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 8,3 % der Patientinnen auf. Eine mediane Ereigniszeit konnte für Patientinnen in beiden Behandlungsarmen nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,110; 3,956]; p = 0,0196).

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Dostarlimab-Arm bei 6,3 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 2,2 % der Patientinnen auf. Eine mediane Ereigniszeit konnte für beide Studienarme nicht berechnet werden. Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,060; 13,334]; p = 0,0277).

In Abbildung 4-118 bis Abbildung 4-121 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse dargestellt.

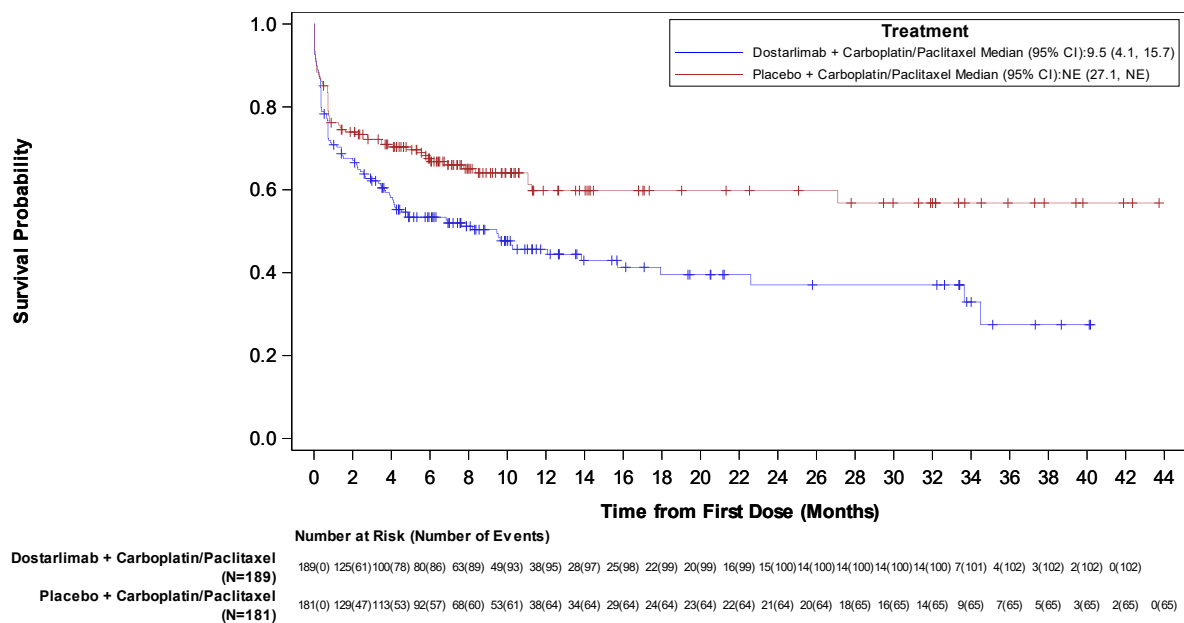


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

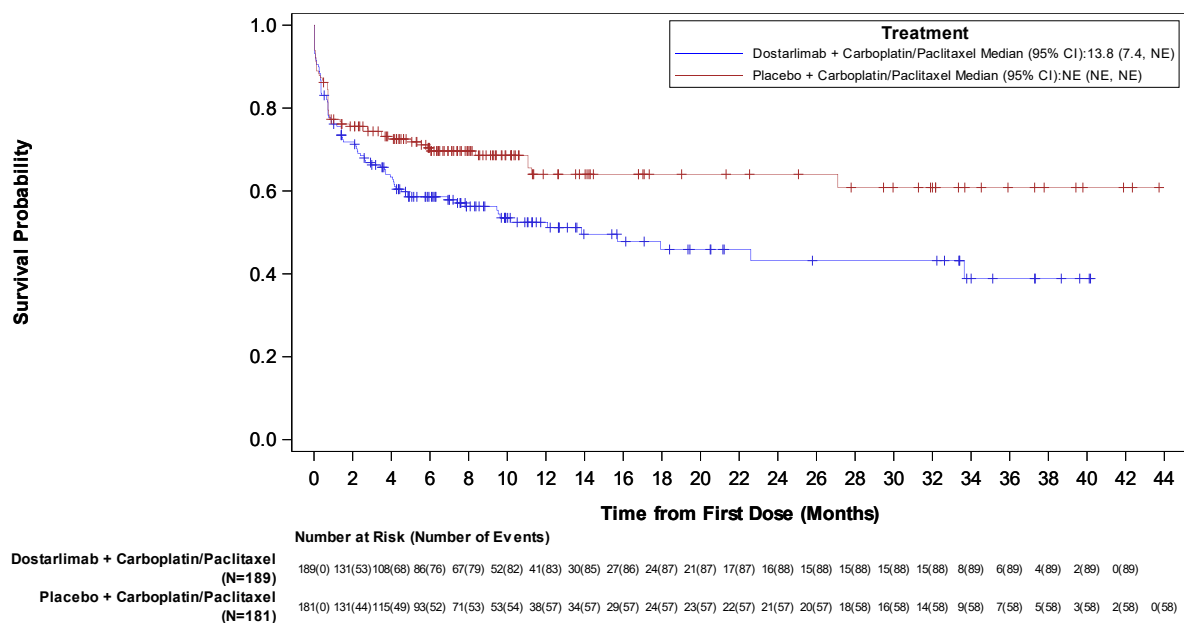


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

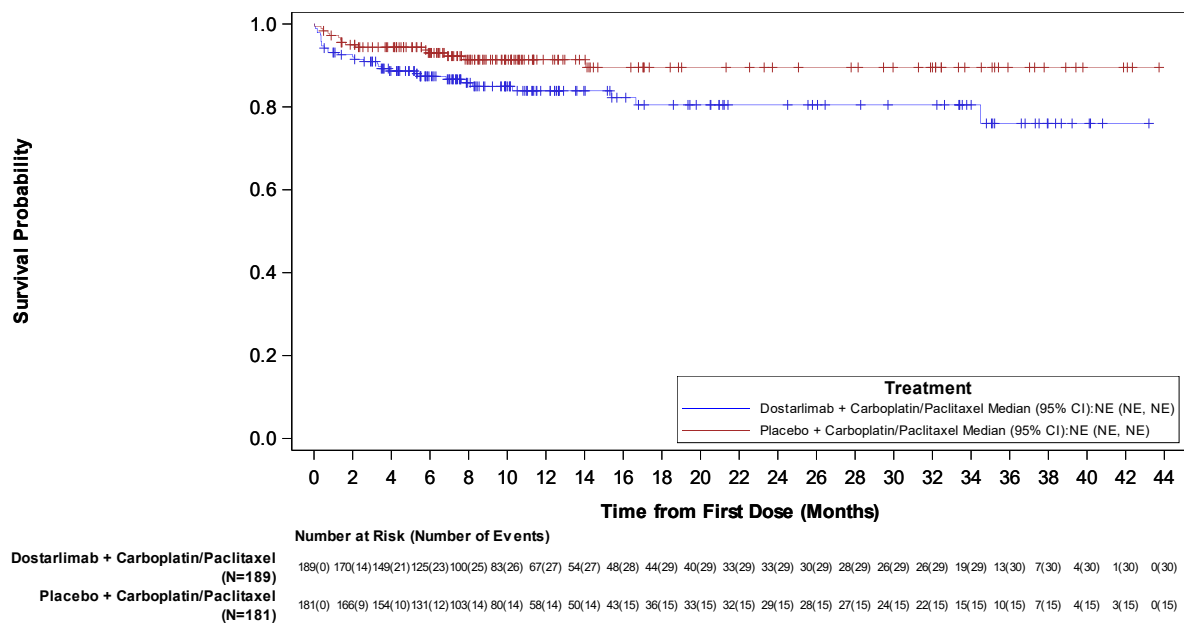


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

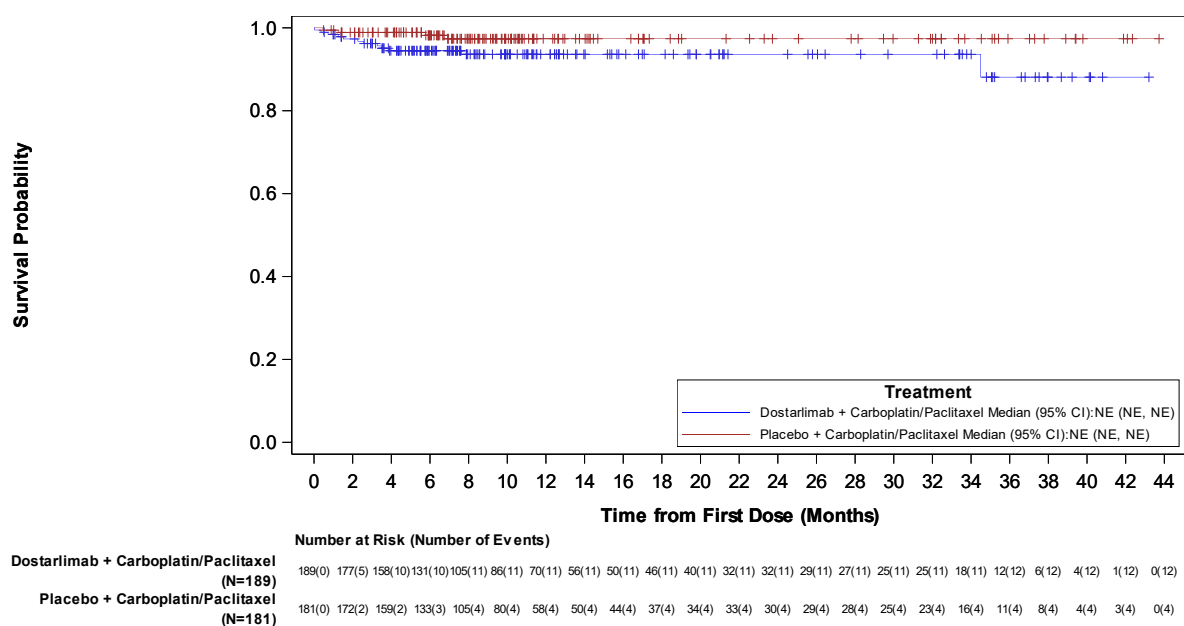


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.4.1.4 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie

Tabelle 4-78 zeigt einen Überblick über immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, PT).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Hypersensitivität	189	33 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	181	32 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,596; 1,580]	0,9084
Nicht-Hypersensitivität	189	86 (45,5)	12,5 [9,5; NBB]	181	39 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,631; 3,518]	<0,0001
Muskel-Skelett-Erkrankungen ^g	189	27 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	181	23 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,586; 1,794]	0,9286
Unerwünschte Hautreaktionen ^g	189	36 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	3,64 [1,804; 7,358]	0,0001
Endokrino-pathien ^g	189	28 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,01 [1,749; 9,205]	0,0004
Leber-erkrankungen ^g	189	13 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3,17 [1,033; 9,727]	0,0331
Gastrointestinal-bereich ^g	189	3 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	1,15 [0,191; 6,978]	0,8752
Lungen-erkrankungen ^g	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]	0,0360
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen-erkrankungen ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^f
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: Tabelle 3.4502 (⁴⁹ GSK, 2024)							

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses nach Kategorie zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, Nachteile in fünf Kategorien.

Statistisch signifikante Nachteile wurden für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,40 [1,631; 3,518]; $p < 0,0001$) sowie für die, auch von der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ umfassten, Kategorien „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 3,64 [1,804; 7,358]; $p = 0,0001$), „Endokrinopathien“ (HR [95 %-KI]: 4,01 [1,749; 9,205]; $p = 0,0004$), „Lebererkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 3,17 [1,033; 9,272]; $p = 0,0331$) und „Lungenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$) beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse nach Kategorie, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind Abbildung 4-122 bis Abbildung 4-126 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

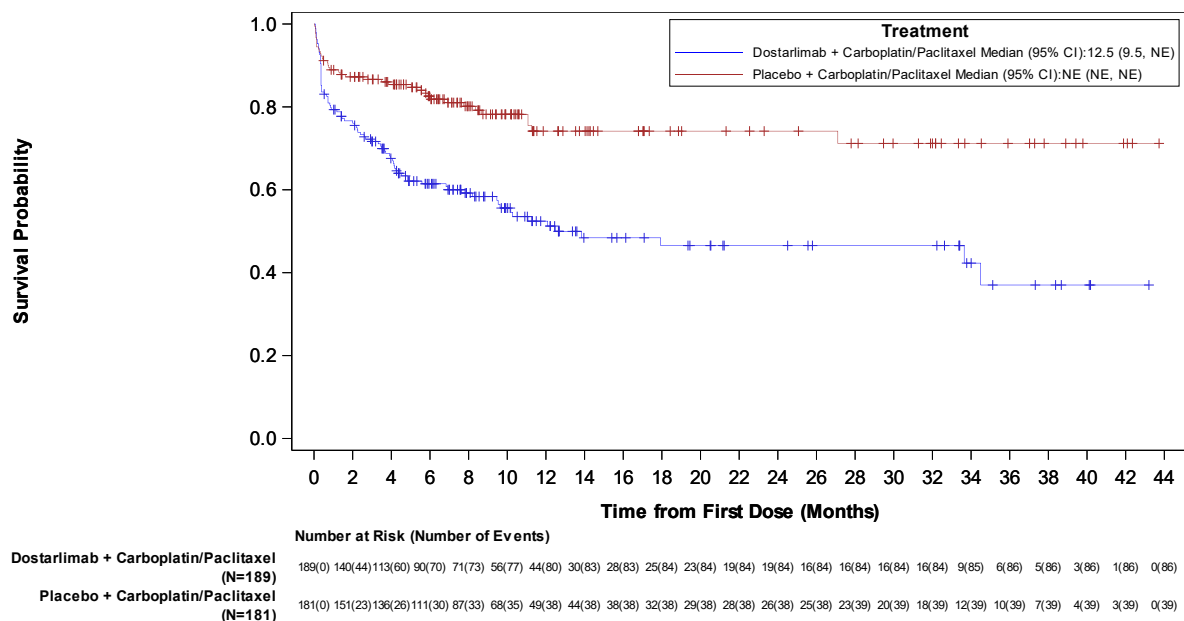


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

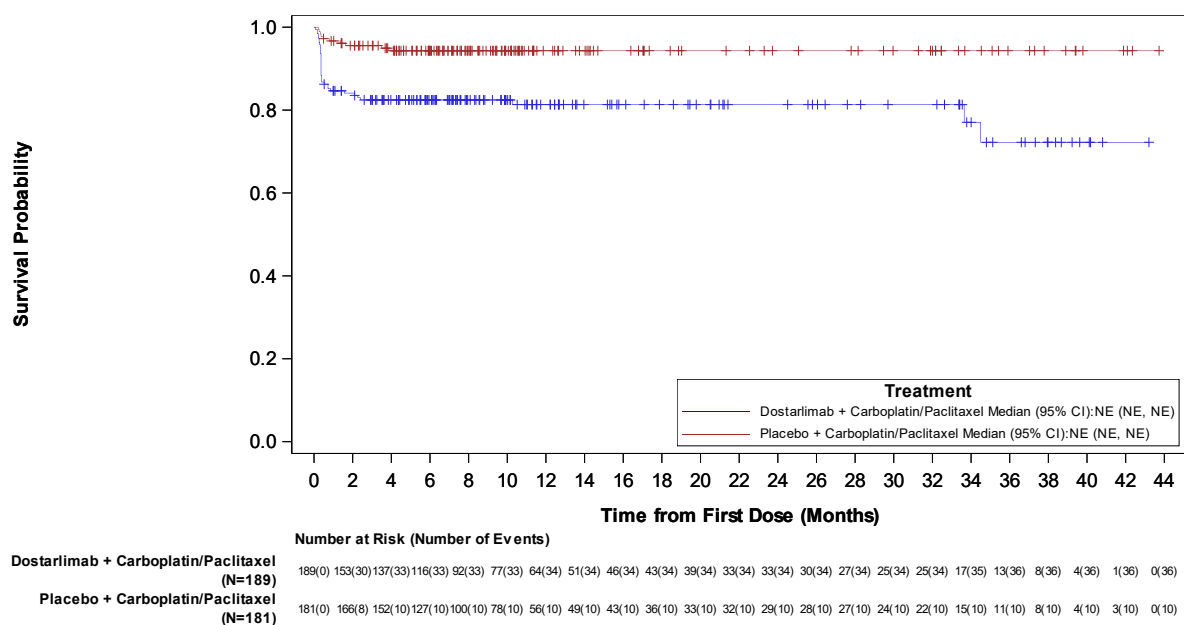


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

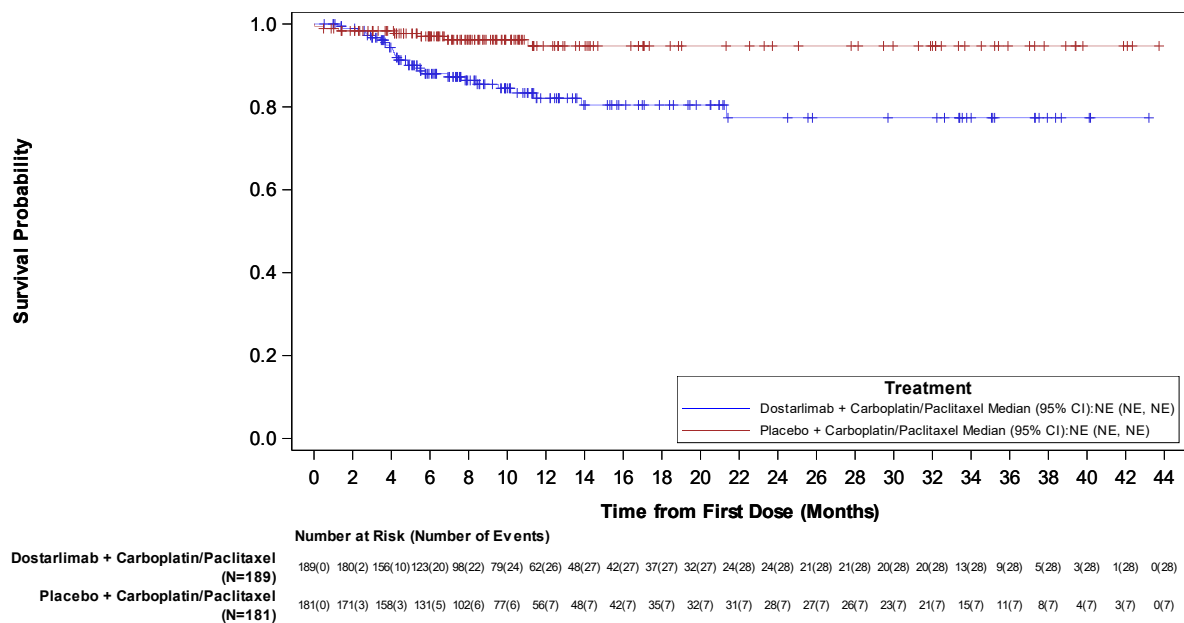


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Endokrinopathien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

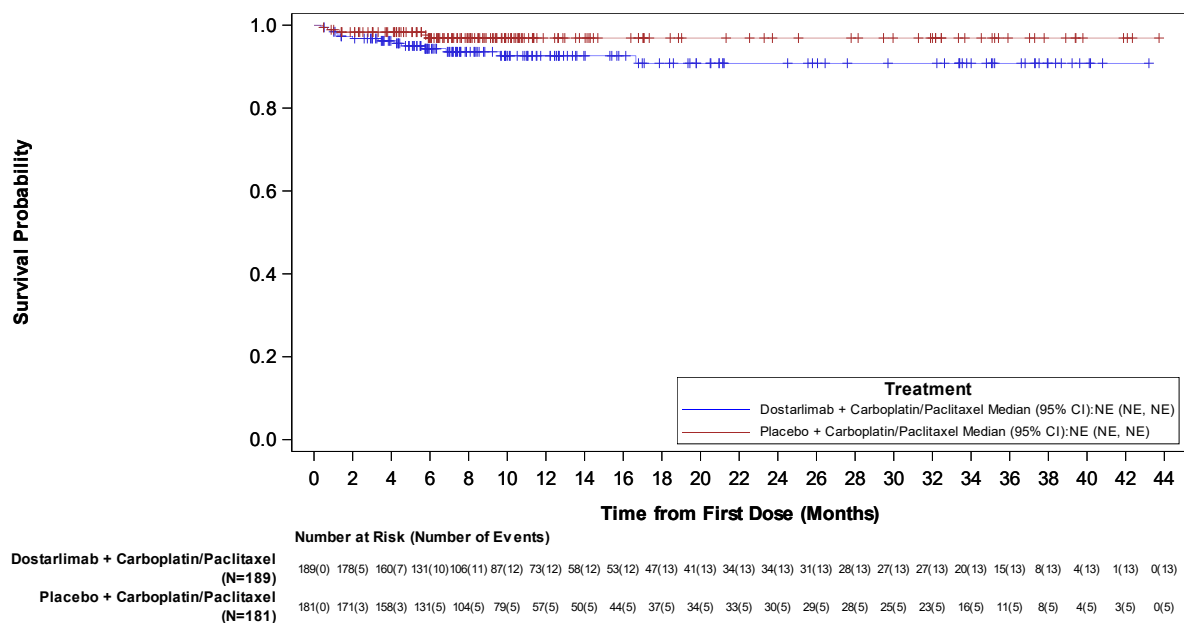


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

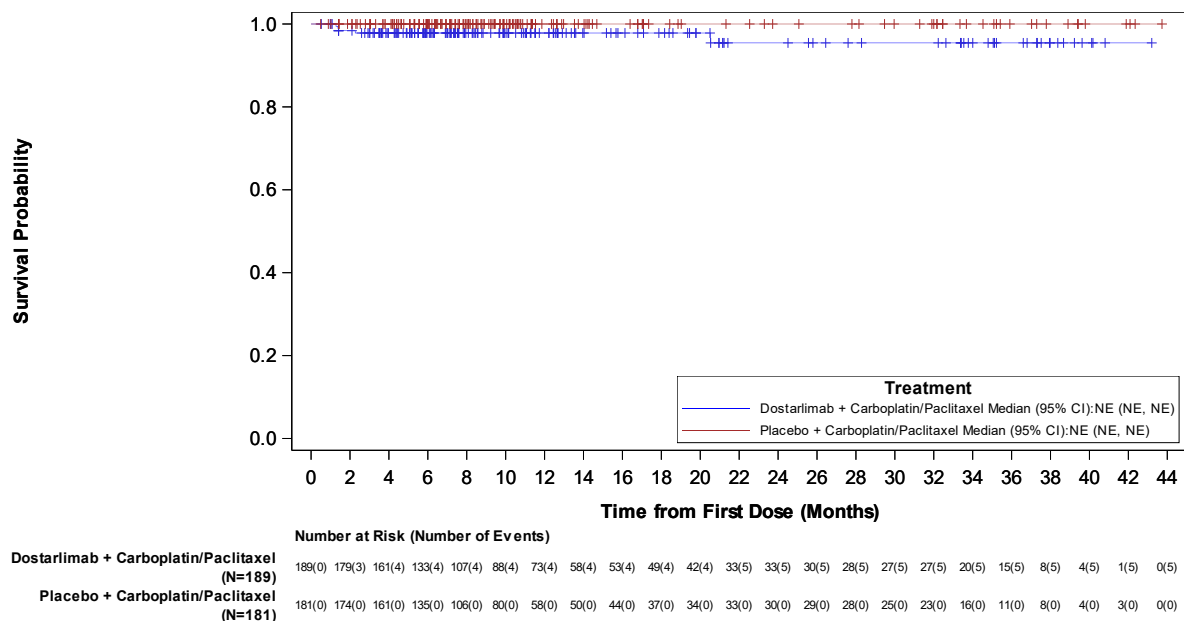


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis für die Kategorie „Lungenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie

Tabelle 4-79 zeigt einen Überblick über immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Hypersensitivität	189	29 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	181	28 (15,5)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,576; 1,630]	0,9112
Nicht-Hyper- sensitivität	189	74 (39,2)	33,6 [12,1; NBB]	181	34 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	2,27 [1,501; 3,426]	<0,0001
Muskel-Skelett- Erkrankungen ^g	189	27 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	181	23 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,586; 1,794]	0,9286
Unerwünschte Hautreaktionen ^g	189	27 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	181	7 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,83 [1,664; 8,820]	0,0007

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Endokrino- pathien ^g	189	26 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	5,19 [1,987; 13,541]	0,0002
Leber- erkrankungen ^g	189	9 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	4,39 [0,947; 20,313]	0,0388
Lungen- erkrankungen ^g	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]	0,0360
Gastrointestinal- bereich ^g	189	3 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	181	1 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen- erkrankungen ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.4902 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, Nachteile in fünf Kategorien.

Statistisch signifikante Nachteile wurden für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,27 [1,501; 3,426]; $p < 0,0001$) sowie für die, auch von der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ umfassten, Kategorien „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 3,83 [1,664; 8,820]; $p = 0,0007$), „Endokrinopathien“ (HR [95 %-KI]: 5,19 [1,987; 13,541]; $p = 0,0002$), „Lebererkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 4,39 [0,947; 20,313]; $p = 0,0388$) und „Lungenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$) beobachtet. Bei der Kategorie „Lebererkrankungen“ zeigte sich eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert, welche auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen ist (Cox-Regression und Log-Rank-Test).

Die Kaplan-Meier-Kurven der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind Abbildung 4-127 bis Abbildung 4-131 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

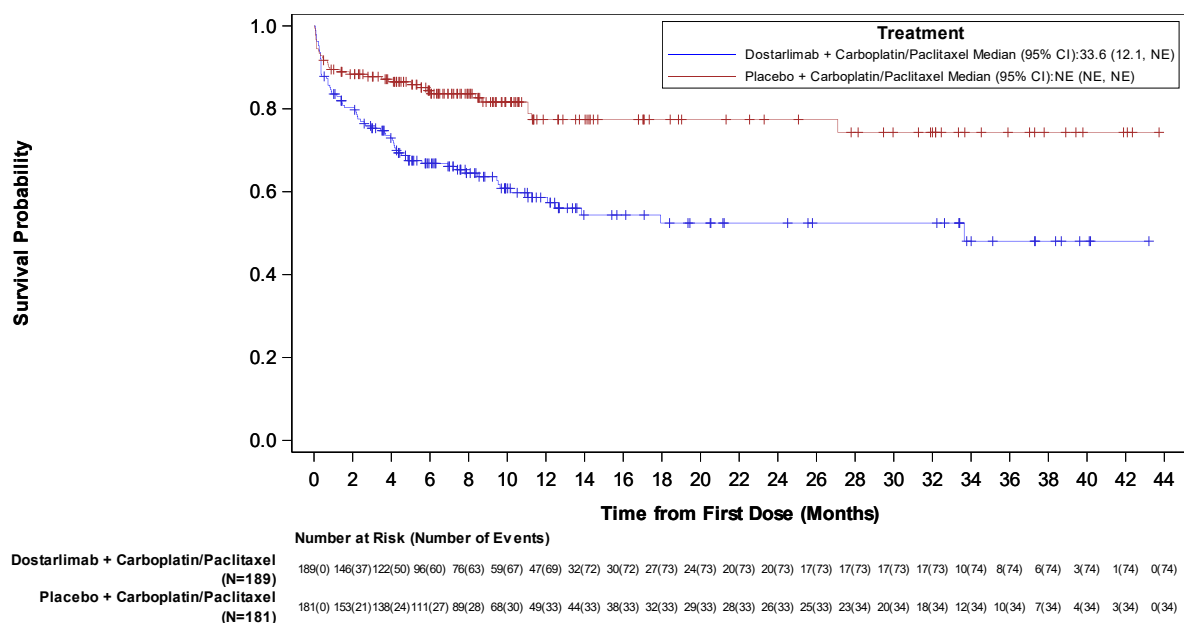


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

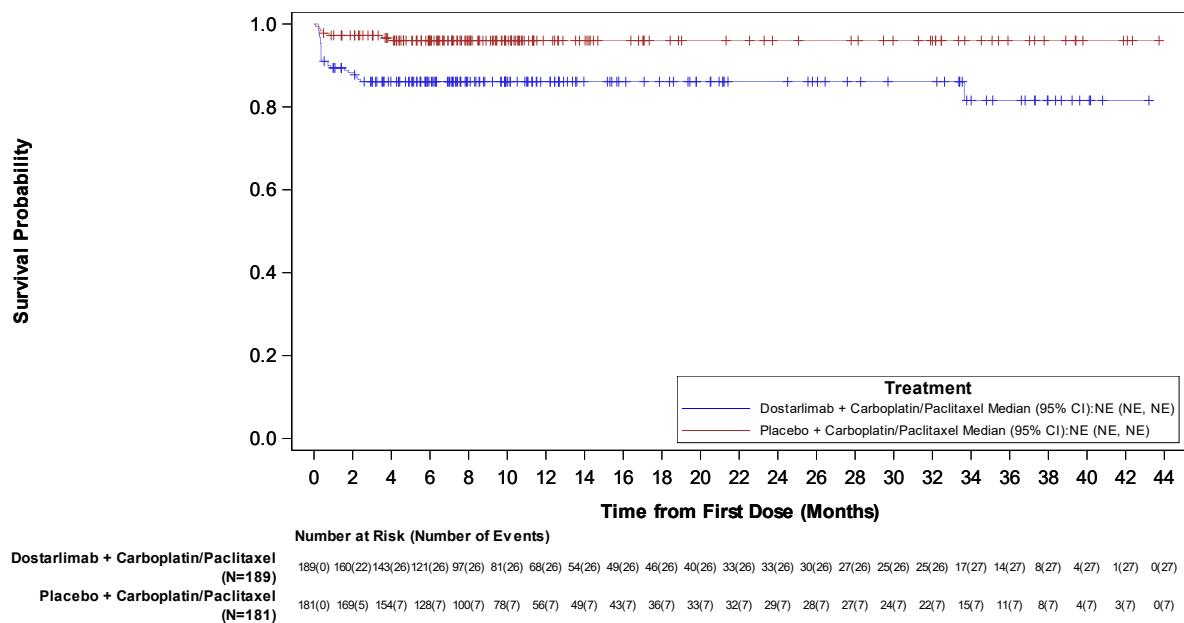


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCA-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

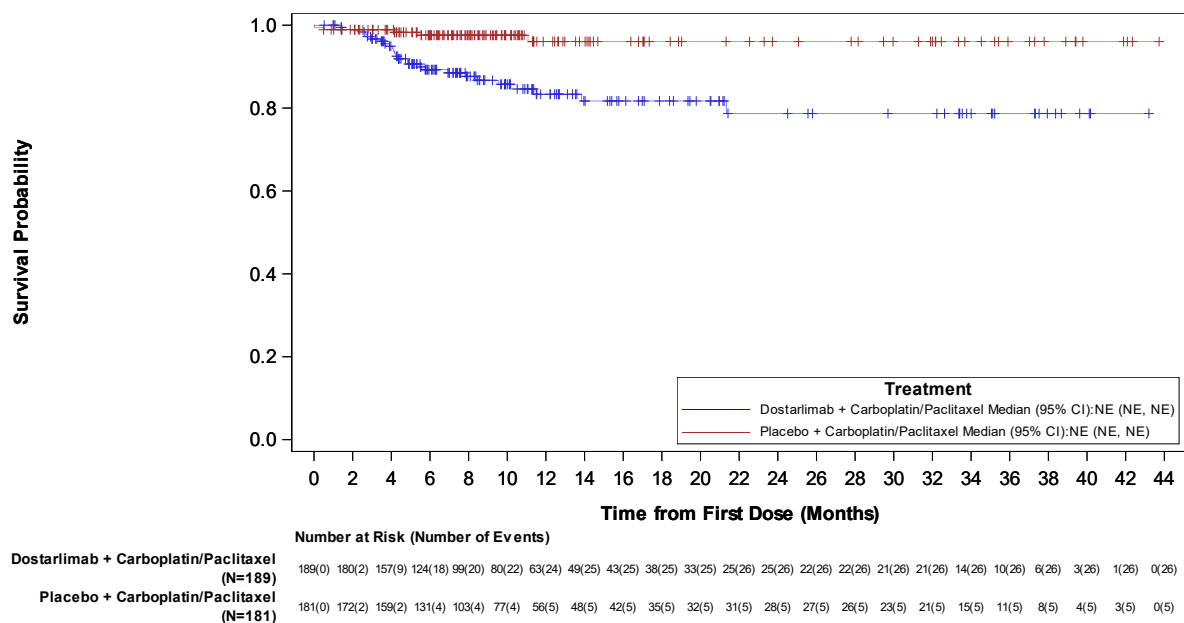


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Endokrinopathien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

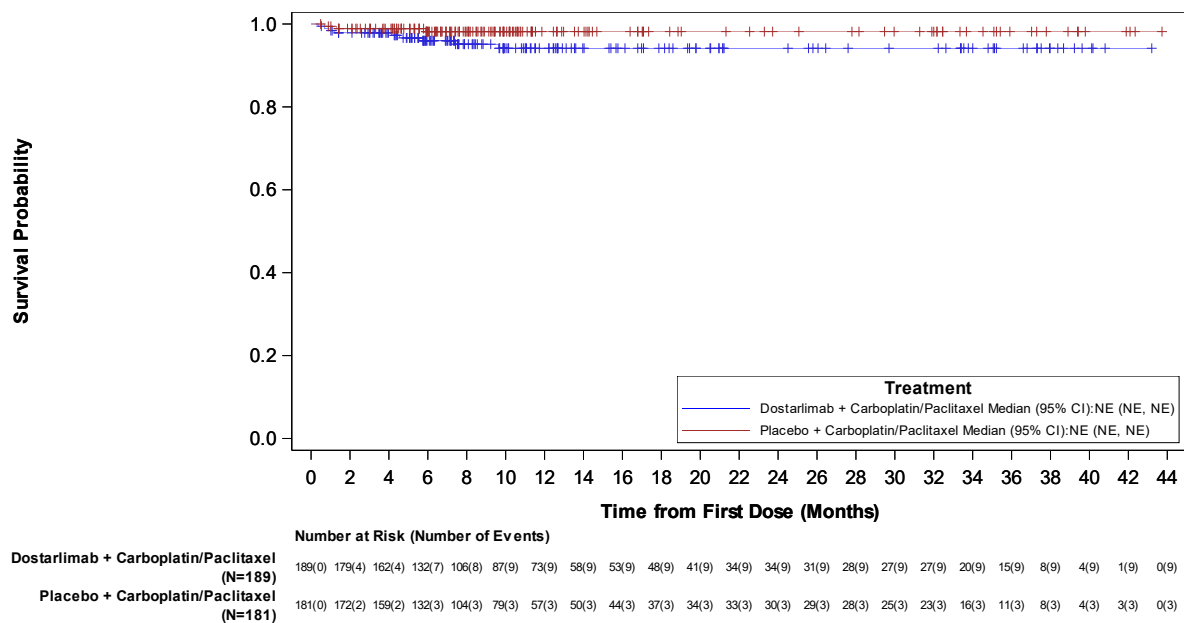


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

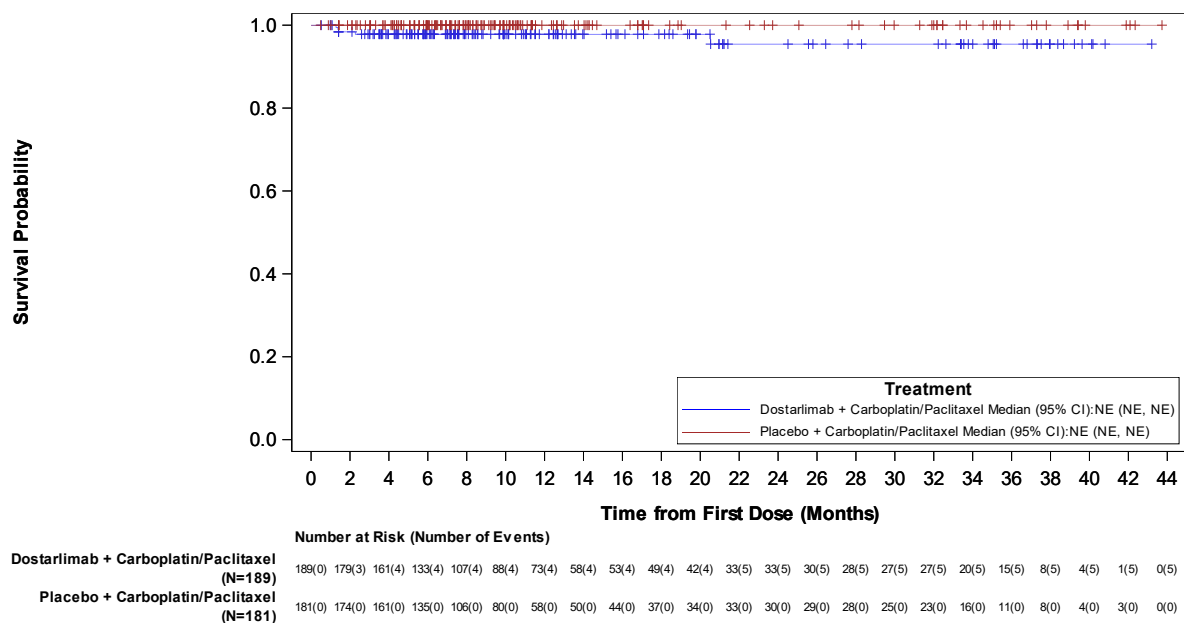


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) für die Kategorie „Lungenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Tabelle 4-80 zeigt einen Überblick über schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Hypersensitivität	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	5 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,282; 3,369]	0,9681
Nicht-Hyper- sensitivität	189	25 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	181	10 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [1,267; 5,832]	0,0075
Unerwünschte Hautreaktionen ^g	189	12 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	3,88 [1,092; 13,751]	0,0238
Leber- erkrankungen ^g	189	5 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	181	3 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,45 [0,476; 12,650]	0,2678
Endokrino- pathien ^g	189	3 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	1,43 [0,239; 8,588]	0,6922
Gastrointestinal- bereich ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Muskel-Skelett- Erkrankungen ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	1 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augen- erkrankungen ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungen- erkrankungen ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.5302 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie zeigten sich für Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, Nachteile in zwei Kategorien.

Statistisch signifikante Nachteile wurden für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (HR [95 %-KI]: 2,72 [1,267; 5,832]; p = 0,0075) sowie für die, auch von der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ umfasste, Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ (HR [95 %-KI]: 3,88 [1,092; 13,751]; p = 0,0238) beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven der schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie, für die zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sind Abbildung 4-132 bis Abbildung 4-133 dargestellt. Alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

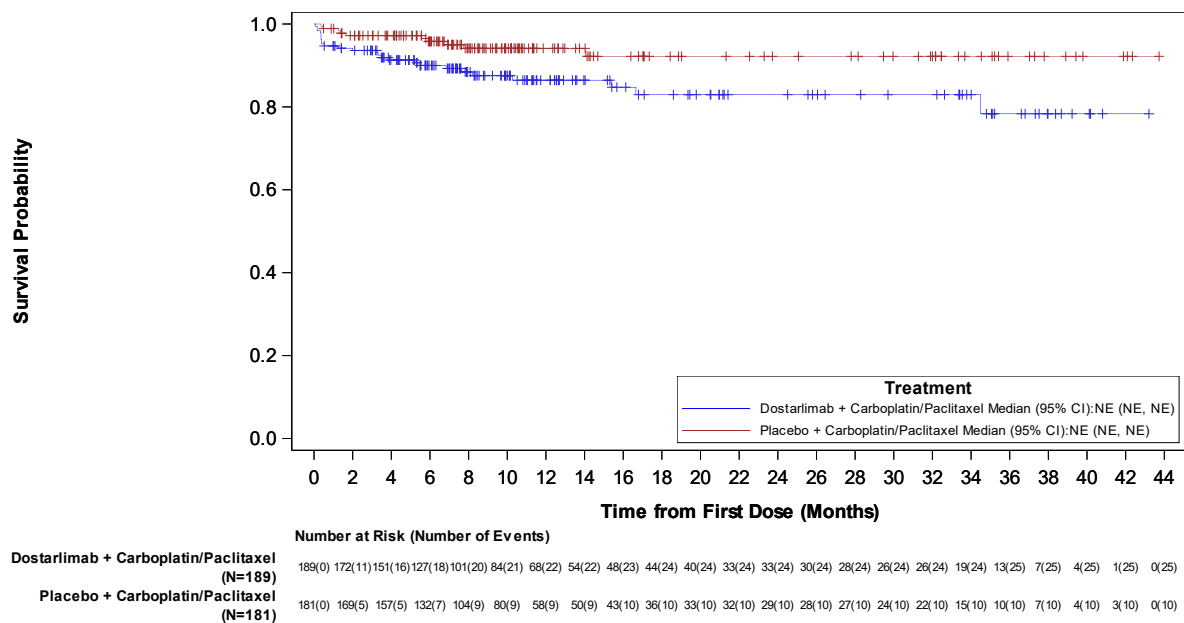


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

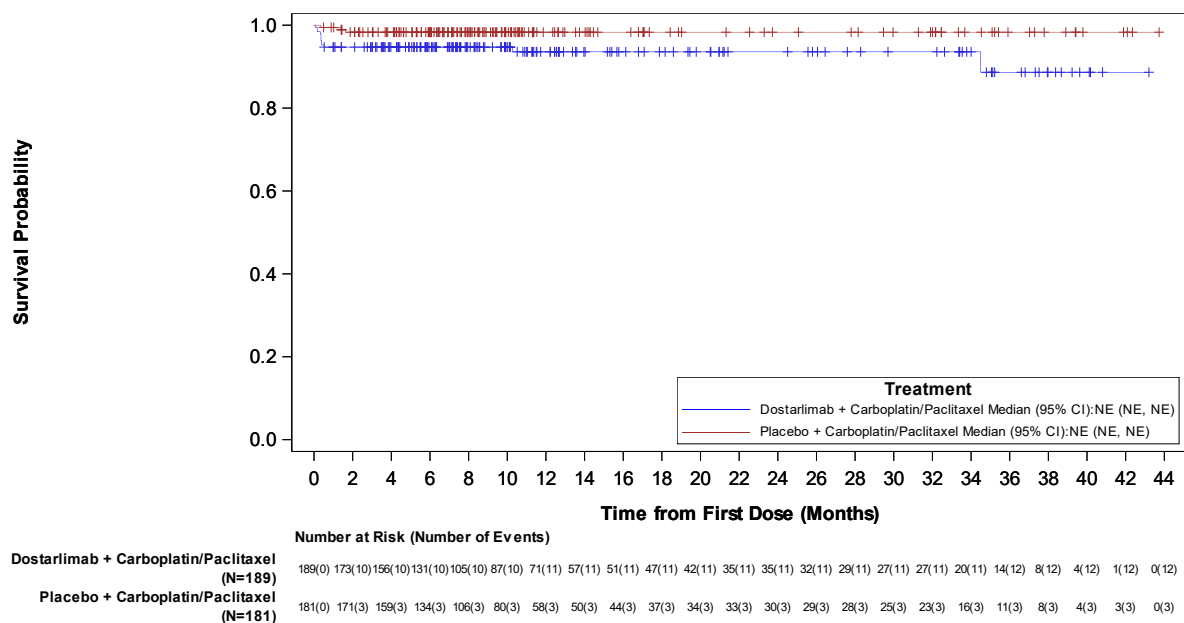


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Kategorie „Unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

Tabelle 4-81 zeigt einen Überblick über schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie basierend auf einer vordefinierten Liste bevorzugter Begriffe (Preferred Terms).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY)^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	N^b	n^c (%)	Median in Monaten^d [95 %-KI]	HR^e [95 %-KI]	p-Wert^f
Hypersensitivität	189	4 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nicht-Hypersensitivität	189	8 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	2,44 [0,645; 9,195]	0,1748
Endokrinopathien ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Gastrointestinalbereich ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lebererkrankungen ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Unerwünschte Hautreaktionen ^g	189	2 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Nervensystem ^g	189	1 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Muskel-Skelett-Erkrankungen ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Augenerkrankungen ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Pankreatitis ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
Lungenerkrankungen ^g	189	0	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit mindestens einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: Tabelle 3.5702 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses nach Kategorie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Alle Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.4.1.5 Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-82 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	189	32 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	181	36 (19,9)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,509; 1,320]	0,4147

Studie: 213361 (RUBY) ^a Endpunkt	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	189	29 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	181	33 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,489; 1,328]	0,3993
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	189	4 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	181	4 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,245; 3,924]	0,9784
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	189	4 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	181	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	NBB
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-SAS-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit mindestens einem infusionsbedingten unerwünschten Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 3.6102, Tabelle 3.6502, Tabelle 3.6902 und Tabelle 3.7302 (⁴⁹ GSK, 2024)								

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse konnten im Dostarlimab-Arm bei 16,9 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 19,9 % der Patientinnen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,509; 1,320]; p = 0,4147).

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)

Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) konnten im Dostarlimab-Arm bei 15,3 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 18,2 % der Patientinnen beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,489; 1,328]; p = 0,3993).

Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) konnten im Dostarlimab-Arm bei 2,1 % der Patientinnen und im Kontrollarm bei 2,2 % der Patientinnen

beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,245; 3,924]; $p = 0,9784$).

Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse konnten im Dostarlimab-Arm bei 2,1 % beobachtet werden. Im Kontrollarm konnten hingegen keine schwerwiegenden infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet werden.

In Abbildung 4-134 bis Abbildung 4-137 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse dargestellt.

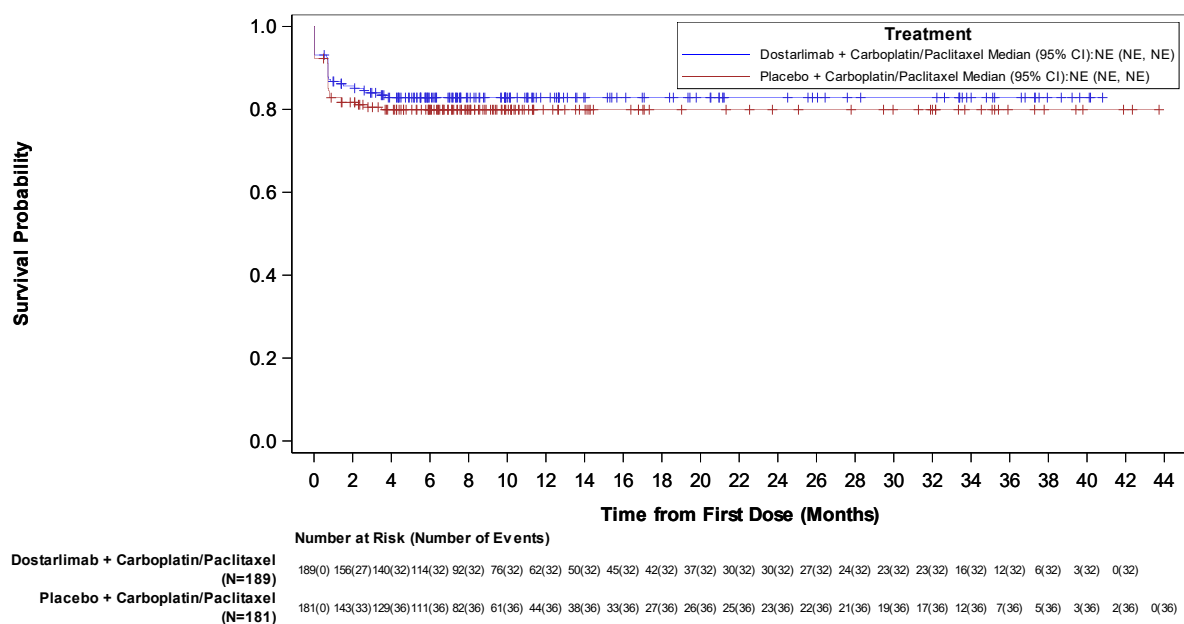


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

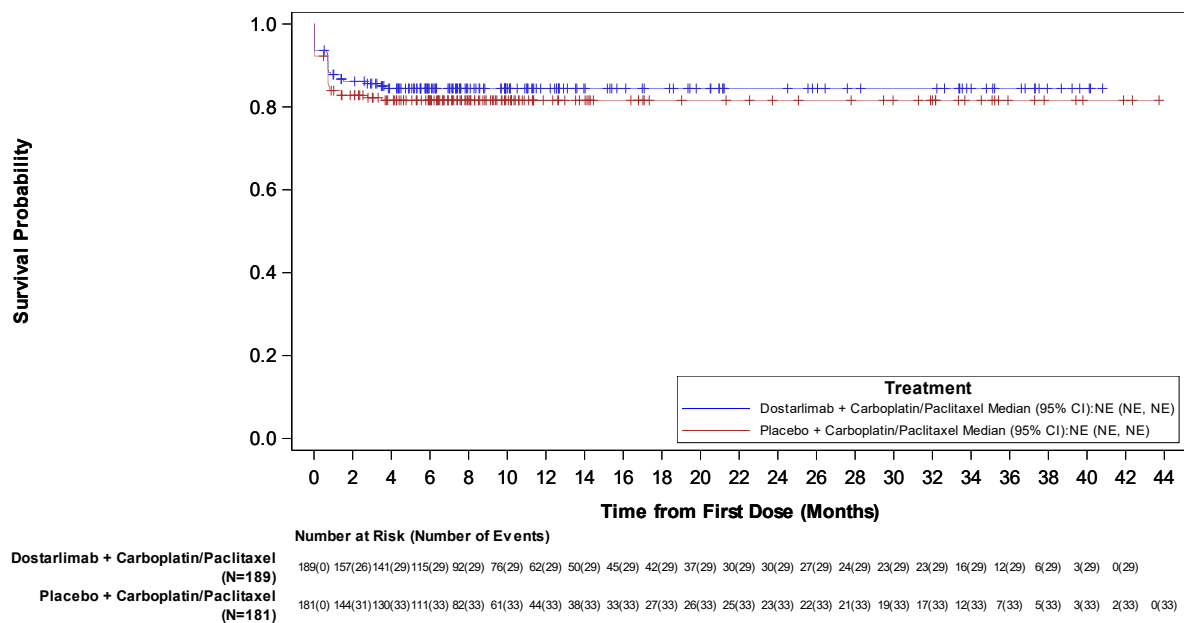


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

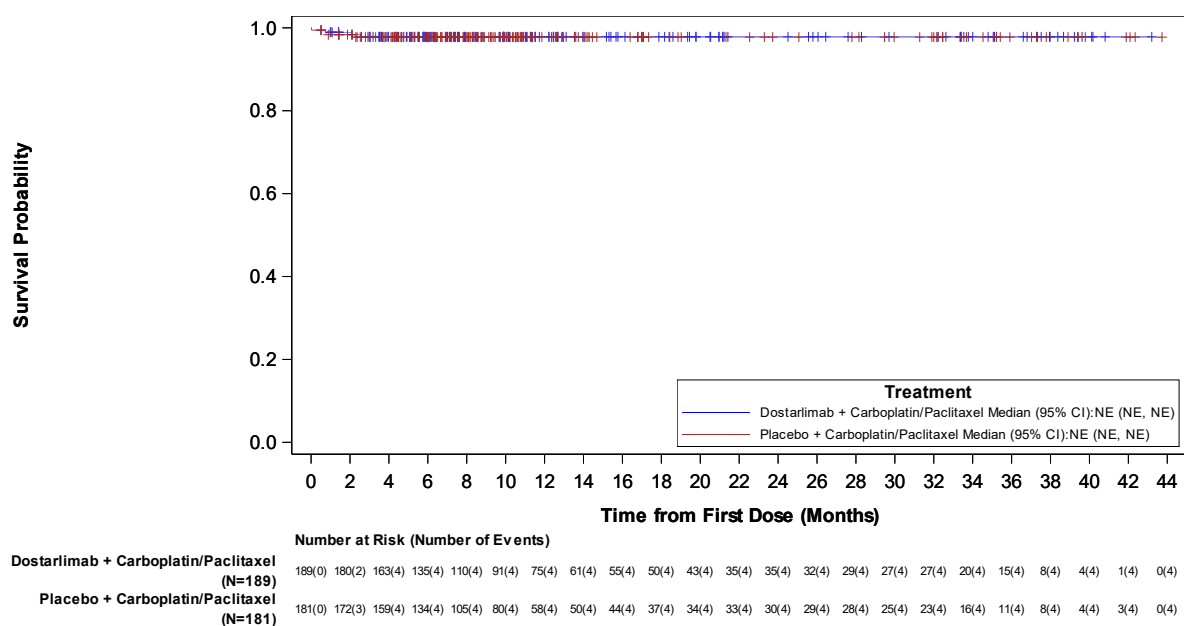


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren infusionsbedingten unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

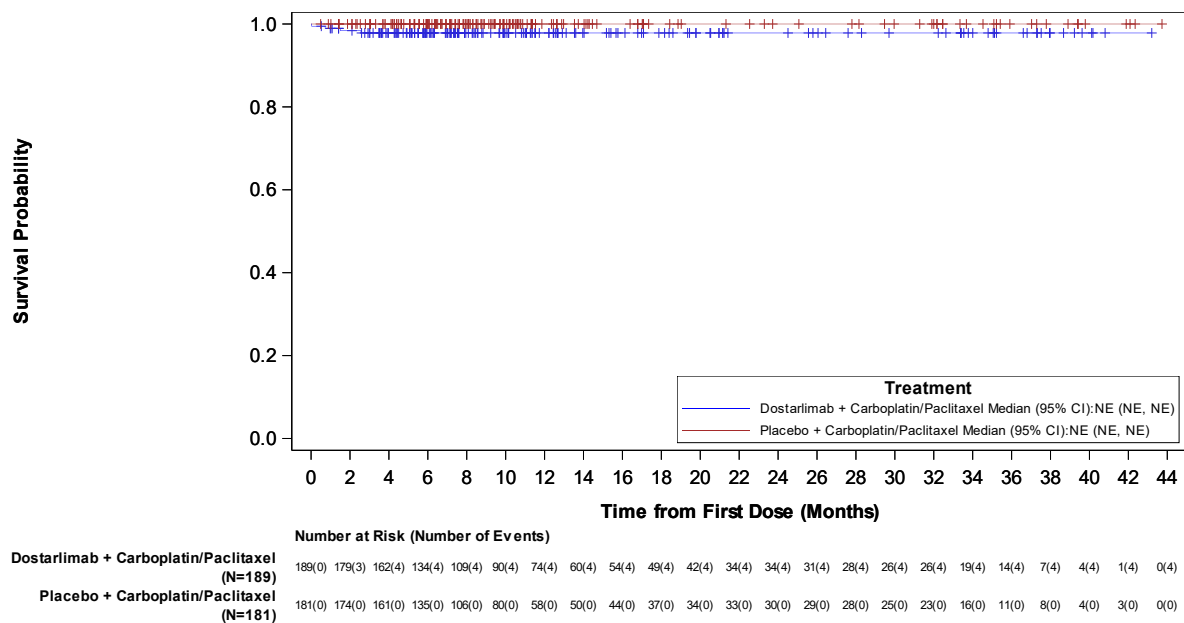


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden infusionsbedingten unerwünschten Ereignis – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Studie 213361 (RUBY) wurden für die primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ a priori geplante Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ basieren die Subgruppenanalysen auf dem Datenschnitt vom 22.09.2023. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ erfolgten sie basierend auf dem Datenschnitt vom 28.09.2022, welcher bereits die Kriterien für die finale Analyse des „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ erfüllte. Diese präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassten dabei folgende Merkmale:

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

Zusätzlich wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 213361 (RUBY), die im Dossier dargestellt wurden, Subgruppenanalysen für folgende Merkmale posthoc durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa; Nordamerika)
- Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) gemäß Source Data Verification-Klassifizierung

Eine Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geschlecht“ entfiel, da es sich beim Endometriumkarzinom um eine Erkrankung ausschließlich des weiblichen Geschlechts handelt.

Die posthoc-Subgruppenanalysen wurden für die entsprechenden Hauptanalysen der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Prinzipiell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen den Subgruppen und einer hohen Anzahl an statistischen Tests, die ohne eine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt werden, können auch zufällig Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ auftreten. Deshalb ist bei der Interpretation solcher Ergebnisse auch immer die biologische und klinische Plausibilität der Ergebnisse zu beachten.

Die Matrix zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-83 dargestellt. In Tabelle 4-84 sind die p-Werte der Interaktionstests aller posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die a priori geplanten Subgruppenanalysen (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)) wurden keine p-Werte berechnet. Die Ergebnisse zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen werden ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 gezeigt.

Wenn sich bei den posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen ein p-Wert für den Interaktionstest von $< 0,05$ ergab, wurden die Ergebnisse des betreffenden Endpunktes getrennt nach den Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2.3 detailliert berichtet. Subgruppenanalysen mit einem p-Wert $\geq 0,05$ für den Interaktionstest finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Alter	Ethnie	Region	Histologie	Vorangegangene externe Beckenbestrahlung	Krankheits- status	Keine messbare Erkrankung
Mortalität							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität							
PFS (Prüfarzt)	●	●	●	●	●	●	●
PFS (BICR)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
PFS 2 (Prüfarzt)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EQ-5D-5L VAS	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit							
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.

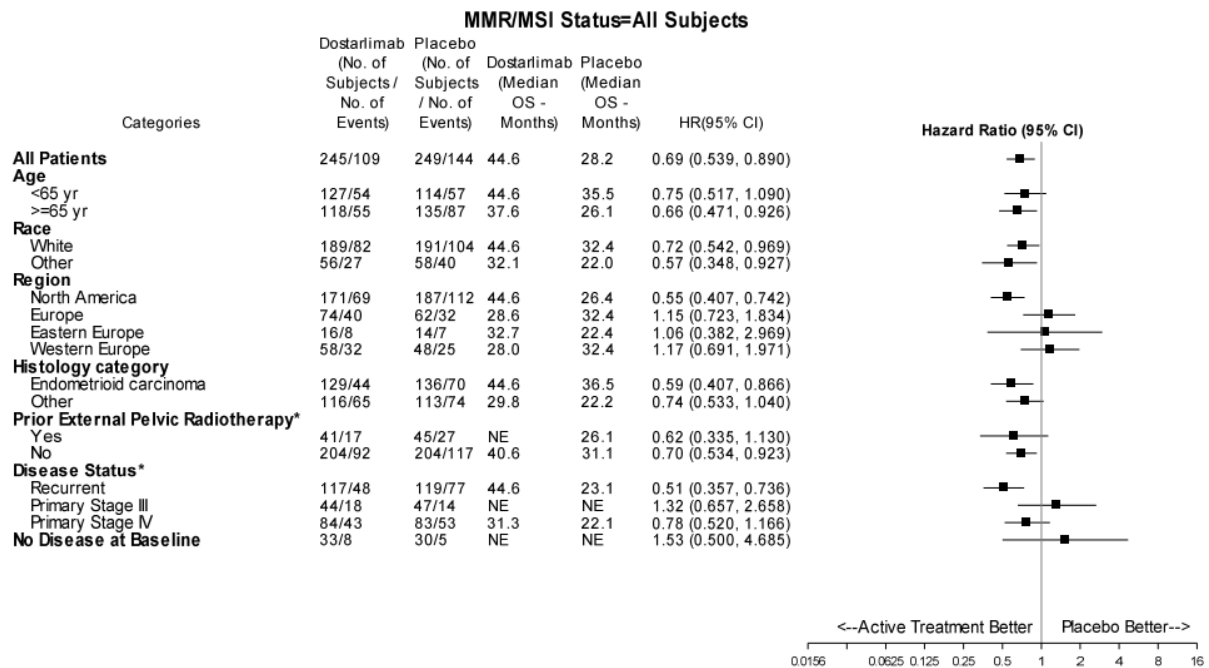
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Alter	Ethnie	Region	Histologie	Vorangegangene externe Beckenbestrahlung	Krankheits- status	Keine messbare Erkrankung
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (Gesamtraten; nach SOC und PT)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≤ 2 (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten; nach Kategorie)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≤ 2 (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.

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

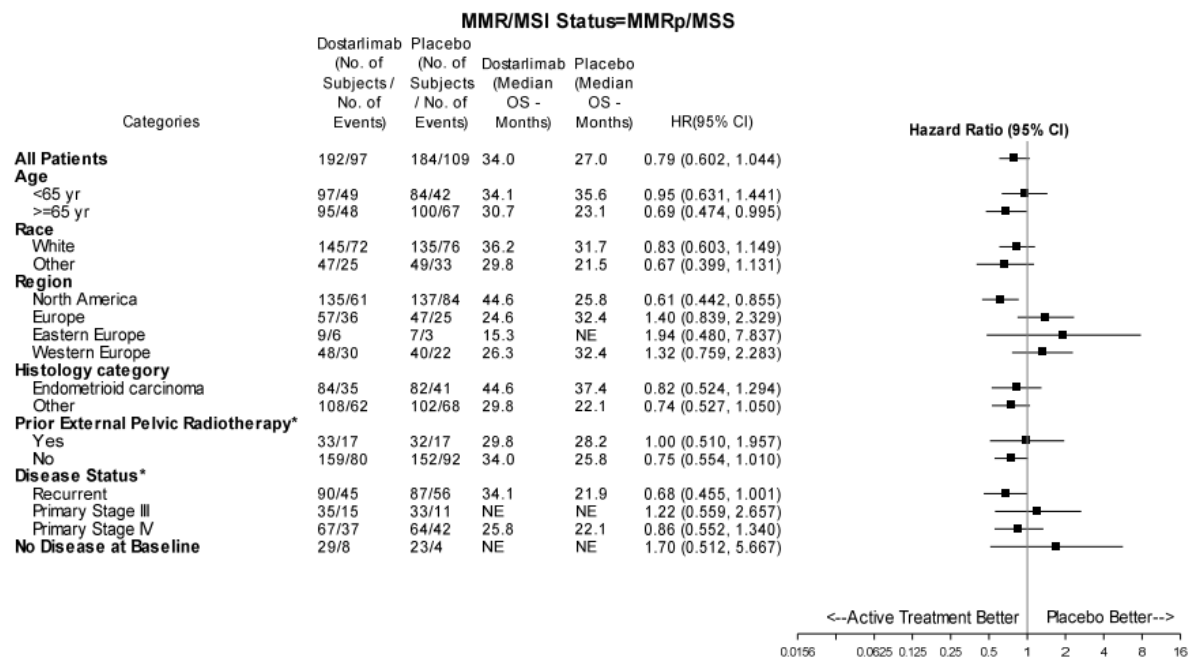
Studie: 213361 (RUBY)							
Endpunkt	Alter	Ethnie	Region	Histologie	Vorangegangene externe Beckenbestrahlung	Krankheits- status	Keine messbare Erkrankung
Schwere infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.							
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für a priori geplante Subgruppenanalysen



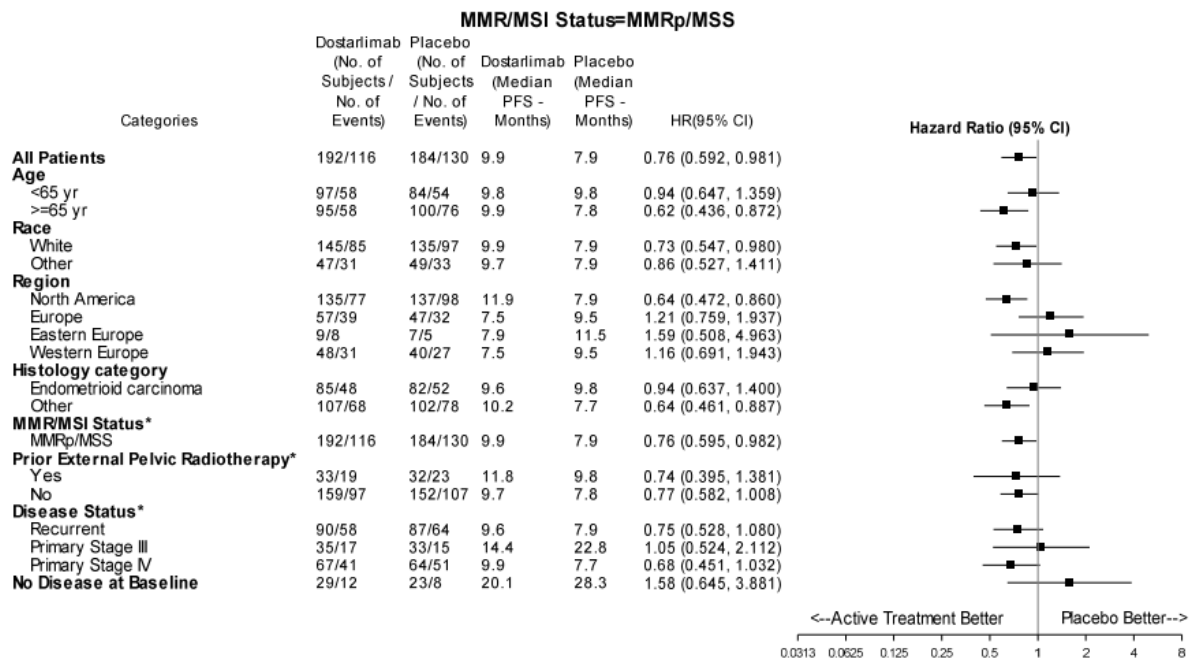
*Stand zur Baseline (elektronisches Case Report Form; eCRF); NE: nicht berechenbar
Berechnung des HR für alle Patientinnen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus; Berechnung des HR für alle nachstehenden Subgruppenanalysen basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Modell; HR wird als „Not Applicable“ für alle Subgruppenanalysen angegeben, in denen weniger als 5 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten oder kein Ereignis in einem Studienarm beobachtet werden konnte

Abbildung 4-138: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: Gesamt-ITT-Population), Datenschnitt vom 22.09.2023



*Stand zur Baseline (elektronisches Case Report Form; eCRF); NE: nicht berechenbar
Berechnung des HR für alle Patientinnen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus; Berechnung des HR für alle nachstehenden Subgruppenanalysen basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Modell; HR wird als „Not Applicable“ für alle Subgruppenanalysen angegeben, in denen weniger als 5 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten oder kein Ereignis in einem Studienarm beobachtet werden konnte

Abbildung 4-139: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)), Datenschnitt vom 22.09.2023



*Stand zur Baseline (elektronisches Case Report Form; eCRF) Berechnung des HR für alle Patientinnen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus; Berechnung des HR für alle nachstehenden Subgruppenanalysen basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Modell; HR wird als „Not Applicable“ für alle Subgruppenanalysen angegeben, in denen weniger als 5 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten oder kein Ereignis in einem Studienarm beobachtet werden konnte

Abbildung 4-140: Forest-Plot und 95 %-Konfidenzintervalle zu den a priori definierten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch Prüfarzt)“ (Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)), Datenschnitt vom 28.09.2022

4.3.1.3.2.2 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-84: Übersicht über die p-Werte der posthoc durchgeführten Interaktionstests für alle Endpunkte der Studie 213361 (RUBY)

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Gesamt-ITT-Population			
Mortalität^b			
Gesamtüberleben	p = 0,8851	p = 0,0143*	p = 0,0716
pMMR-ITT-Population			
Mortalität^b			
Gesamtüberleben	p = 0,4393	p = 0,0056*	p = 0,4920
Morbidität			
PFS (Prüfarzt) ^c	p = 0,1344	p = 0,0215*	p = 0,6040
PFS (BICR) ^c	p = 0,1383	p = 0,0073*	p = 0,7363
PFS2 (Prüfarzt) ^b	p = 0,6325	p = 0,0038*	p = 0,9001
EQ-5D-5L VAS^b			
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,8838	p = 0,2637	p = 0,3654
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5291	p = 0,1619	p = 0,4754
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^b			
Erschöpfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6689	p = 0,7757	p = 0,5216
Erschöpfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,7124	p = 0,2867	p = 0,8096

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Übelkeit und Erbrechen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,1752	p = 0,4011	p = 0,1410
Übelkeit und Erbrechen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,7015	p = 0,1179	p = 0,7456
Schmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,2176	p = 0,7592	p = 0,0666
Schmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,8416	p = 0,0592	p = 0,3332
Dyspnoe: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7577	p = 0,8260	p = 0,3154
Dyspnoe: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4763	p = 0,7005	p = 0,0125*
Schlaflosigkeit: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4314	p = 0,6947	p = 0,1718
Schlaflosigkeit: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3178	p = 0,8130	p = 0,6564
Appetitverlust: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4202	p = 0,4520	p = 0,3891
Appetitverlust: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4062	p = 0,3962	p = 0,4093
Verstopfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,8388	p = 0,9629	p = 0,7548
Verstopfung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9696	p = 0,1326	p = 0,1125
Diarrhö: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4579	p = 0,0074*	p = 0,7213
Diarrhö: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,0900	p = 0,9397	p = 0,5694
Finanzielle Schwierigkeiten: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,8039	p = 0,9671	p = 0,7334
Finanzielle Schwierigkeiten: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,2572	p = 0,3877	p = 0,6186
EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen)^b			
Lymphödem: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,8095	p = 0,1374	p = 0,0941
Lymphödem: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,6149	p = 0,8776	p = 0,8177
Urologische Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6859	p = 0,1235	p = 0,1949
Urologische Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9509	p = 0,2666	p = 0,2285

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Gastrointestinale Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,2537	p = 0,3603	p = 0,4964
Gastrointestinale Beschwerden: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1284	p = 0,5714	p = 0,0648
Eingeschränkte Körperwahrnehmung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6279	p = 0,5140	p = 0,0285*
Eingeschränkte Körperwahrnehmung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1070	p = 0,8678	p = 0,0838
Sexuelle/vaginale Probleme: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5834	p = 0,2469	p = 0,2174
Sexuelle/vaginale Probleme: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1235	p = 0,8222	p = 0,5319
Rücken- und Beckenschmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,1784	p = 0,1442	p = 0,1052
Rücken- und Beckenschmerzen: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,0166*	p = 0,8099	p = 0,3920
Kribbel-/Taubheitsgefühl: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9505	p = 0,5730	p = 0,5234
Kribbel-/Taubheitsgefühl: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,6676	p = 0,3429	p = 0,6681
Muskulärer Schmerz: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4939	p = 0,5967	p = 0,4338
Muskulärer Schmerz: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1576	p = 0,9318	p = 0,3992
Haarausfall: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,0781	p = 0,5447	p = 0,2010
Haarausfall: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5060	p = 0,9881	p = 0,7718
Geschmacksveränderung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,4548	p = 0,6969	p = 0,3658
Geschmacksveränderung: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,9573	p = 0,9552	p = 0,5125
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b			
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)			
Globaler Gesundheitsstatus: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,9275	p = 0,5097	p = 0,6808
Globaler Gesundheitsstatus: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,4286	p = 0,7454	p = 0,5808
Körperliche Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,3896	p = 0,9268	p = 0,3948

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Körperliche Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,6040	p = 0,3628	p = 0,7412
Rollenfunktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5938	p = 0,5124	p = 0,9856
Rollenfunktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3024	p = 0,3951	p = 0,5258
Emotionale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,7684	p = 0,5631	p = 0,2820
Emotionale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,6417	p = 0,2942	p = 0,8138
Kognitive Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,0148*	p = 0,5647	p = 0,3425
Kognitive Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,1343	p = 0,8851	p = 0,1055
Soziale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,6804	p = 0,5832	p = 0,2722
Soziale Funktion: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,3382	p = 0,0349*	p = 0,3138
EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen)			
Sexuelles Interesse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5097	p = 0,4098	p = 0,1271
Sexuelles Interesse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,8498	p = 0,6864	p = 0,1646
Sexuelle Aktivität: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,5891	p = 0,4140	p = 0,3227
Sexuelle Aktivität: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,0792	p = 0,4984	p = 0,4664
Sexueller Genuss: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung	p = 0,1279	p = 0,5958	p = 0,7292
Sexueller Genuss: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung	p = 0,5366	p = 0,9942	p = 0,2233
Sicherheit und Verträglichkeit^b			
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	p = 0,1355	p = 0,3238	p = 0,2035
Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,9496	p = 0,1794	p = 0,0545
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p = 0,1402	p = 0,2853	p = 0,2294

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	p = 0,5705	p = 0,8529	p = 0,0788
<i>Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT^d</i>			
PT: Parästhesie	p = 0,7751	p = 0,9884	p = 0,7421
PT: Ausschlag	p = 0,1148	p = 0,2568	p = 0,4579
PT: Makulo-papulöser Ausschlag	p = 0,6701	n. d.	p = 0,7069
PT: Trockene Haut	p = 0,2559	n. d.	p = 0,9423
PT: Alaninaminotransferase erhöht	p = 0,5611	p = 0,2337	p = 0,6122
PT: Kreatinin im Blut erhöht	p = 0,7430	n. d.	p = 0,9031
PT: Aspartataminotransferase erhöht	p = 0,2064	n. d.	p = 0,0837
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,8819	p = 0,6513	p = 0,2691
PT: Depression	p = 0,6664	n. d.	p = 0,8033
SOC: Endokrine Erkrankungen	p = 0,7495	p = 0,1539	p = 0,6086
PT: Hypothyreose	p = 0,8023	p = 0,1403	p = 0,9609
SOC: Herzerkrankungen	p = 0,5874	p = 0,4188	p = 0,1665
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^d</i>			
SOC: Gefäßerkrankungen	p = 0,2238	n. d.	p = 0,1450
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,2031	p = 0,7102	p = 0,8861
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^d</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,9310	p = 0,6187	p = 0,7381
<i>Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse</i>			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	p = 0,5511	p = 0,9009	p = 0,7989

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	p = 0,5567	p = 0,6484	p = 0,8460
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	p = 0,9870	p = 0,6199	p = 0,2347
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	p = 0,9927	p = 0,6331	p = 0,9370
Immunvermittelte unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie^d			
Kategorie: Nicht-Hypersensitivität	p = 0,1487	p = 0,7002	p = 0,7679
Kategorie: Hypersensitivität	p = 0,9471	p = 0,9238	p = 0,9817
Kategorie: Muskel-Skelett-Erkrankungen	p = 0,6946	p = 0,8362	p = 0,9547
Kategorie: Endokrinopathien	p = 0,0765	p = 0,8782	p = 0,9963
Kategorie: Unerwünschte Hautreaktionen	p = 0,9845	p = 0,6586	p = 0,6609
Kategorie: Lebererkrankungen	p = 0,5387	p = 0,7560	p = 0,4324
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie^d			
Kategorie: Nicht-Hypersensitivität	p = 0,2870	p = 0,7974	p = 0,7877
Kategorie: Hypersensitivität	p = 0,7852	p = 0,7288	p = 0,9297
Kategorie: Muskel-Skelett-Erkrankungen	p = 0,6946	p = 0,8362	p = 0,9547
Kategorie: Unerwünschte Hautreaktionen	p = 0,3836	p = 0,2985	p = 0,9843
Kategorie: Endokrinopathien	p = 0,1629	p = 0,8055	p = 0,7136
Kategorie: Lebererkrankungen	p = 0,8982	p = 0,9950	p = 0,6554
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie^d			
Kategorie: Nicht-Hypersensitivität	p = 0,3308	p = 0,9087	p = 0,1880
Kategorie: Unerwünschte Hautreaktionen	p = 0,9936	p = 0,9926	p = 0,7458
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse			

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt ^a	p-Werte des Interaktionsterms nach Subgruppen ^e		
	Alter	Region	Krankheitsstatus
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	p = 0,7054	p = 0,9298	p = 0,9820
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	p = 0,3120	p = 0,7785	p = 0,9845
Statistisch signifikante Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 wurden in Fettdruck dargestellt und mit einem * gekennzeichnet. a: Subgruppenanalysen für Time-to-Event-Endpunkte wurden nur für Subgruppen dargestellt, deren Kategorien jeweils mindestens 10 Patientinnen umfassten und in denen mindestens bei 10 Patientinnen ein Ereignis in mindestens einer Kategorie auftrat. b: Datenschnitt vom 22.09.2023 c: Datenschnitt vom 28.09.2022 d: Subgruppenanalysen wurden nur für SOC und PT bzw. Kategorien durchgeführt, die in der gesamten SAS-Population durchgeführt wurden und für die ein Behandlungsunterschied mit einem p-Wert < 0,05 in der gesamten SAS-Population für SOC und PT auftrat. e: Für Time-to-Event Analysen wurde der p-Wert des Interaktionsterms mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Quellen: (⁴⁸ GSK, 2024; ⁴⁹ GSK, 2024; ⁵⁰ GSK, 2024)			

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse für posthoc Subgruppenanalysen mit einem p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

„Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0143^g$								
Nordamerika	171	69 (40,4)	44,6 [38,0; NBB]	187	112 (59,9)	26,4 [21,5; 35,6]	0,56 [0,413; 0,757]	0,0001
Europa	74	40 (54,1)	28,6 [18,7; NBB]	62	32 (51,6)	32,4 [20,0; NBB]	1,09 [0,668; 1,768]	0,7133
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: Gesamt-ITT-Population								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0301 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich in der Gesamt-ITT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,413; 0,757]; p = 0,0001), der auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,539; 0,890]; p = 0,0039). Für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Europa“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,668; 1,768]; p = 0,7133). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-141 bis Abbildung 4-142 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

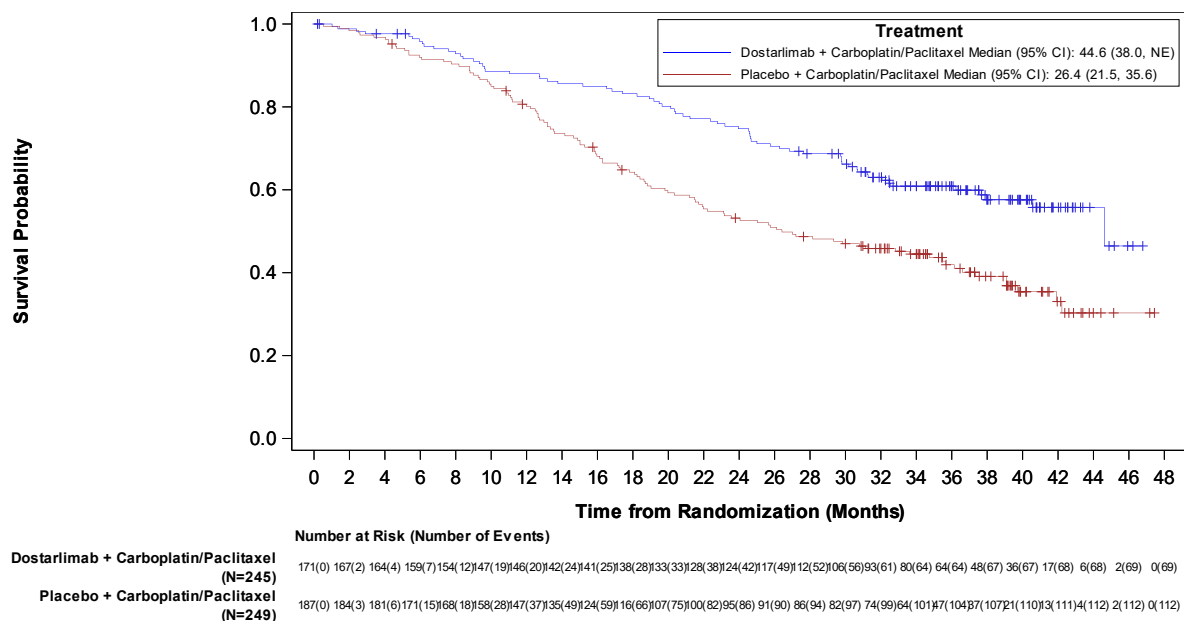


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

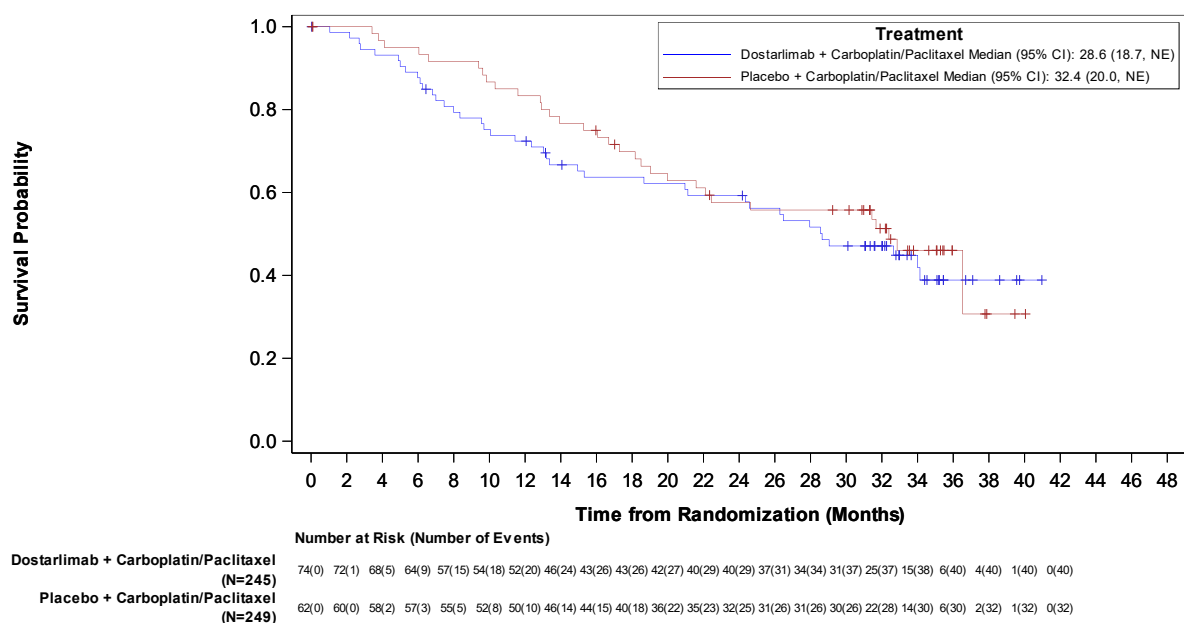


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Gesamt-ITT-Population nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

„Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0056^g$								
Nordamerika	135	61 (45,2)	44,6 [30,7; NBB]	137	84 (61,3)	25,8 [19,0; 35,6]	0,61 [0,438; 0,851]	0,0033
Europa	57	36 (63,2)	24,6 [13,2; 34,0]	47	25 (53,2)	32,4 [19,0; 36,5]	1,43 [0,846; 2,405]	0,1694
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit Tod jeglicher Ursache d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Überlebenszeit. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0302 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich in der pMMR-ITT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,438; 0,851]; $p = 0,0033$). Für Patientinnen in der Region „Europa“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,846; 2,405]; $p = 0,1694$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmofifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-143 bis Abbildung 4-144 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

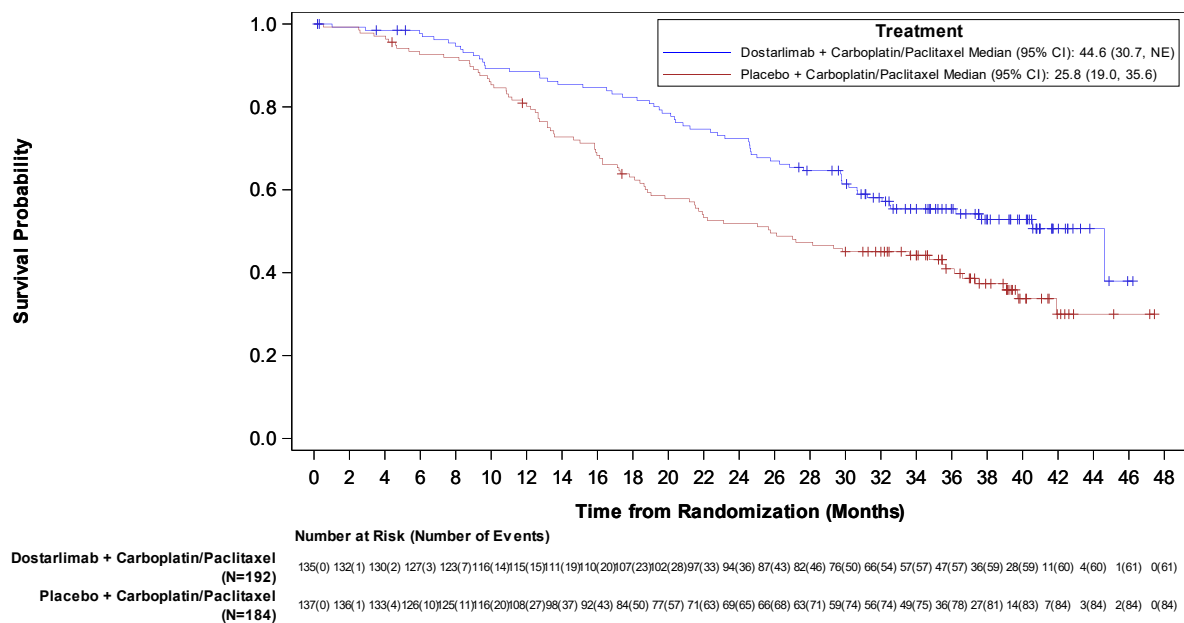


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

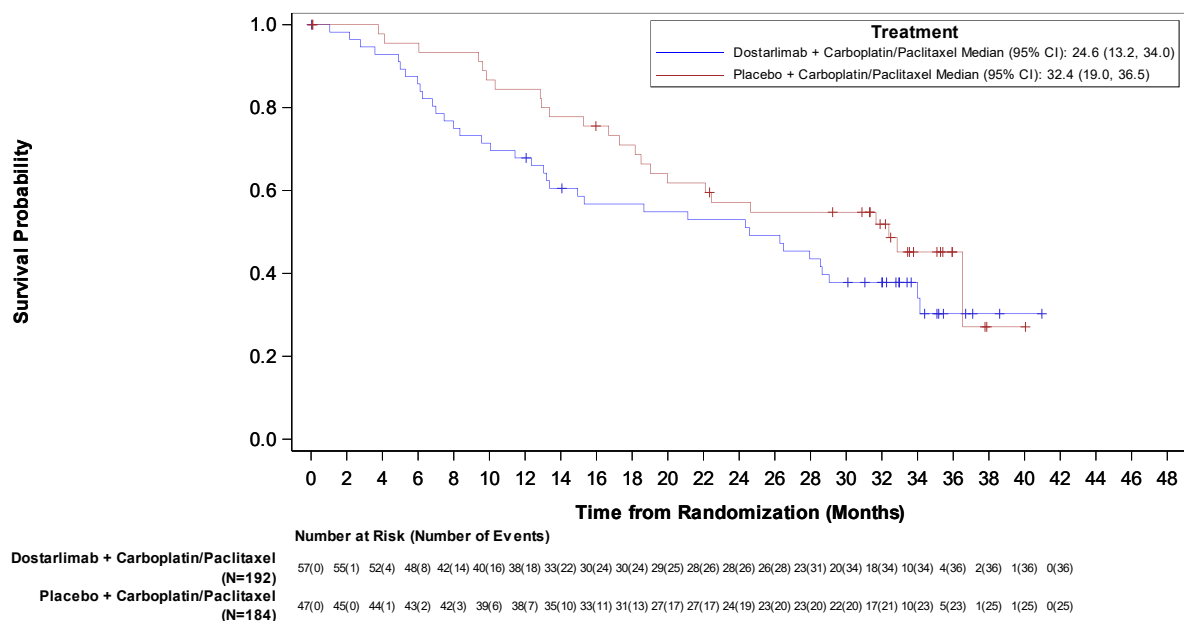


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der pMMR-ITT-Population nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT**Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)**

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0215^g$								
Nordamerika	135	77 (57,0)	11,9 [9,7; 17,6]	137	98 (71,5)	7,9 [7,6; 9,7]	0,63 [0,466; 0,855]	0,0028
Europa	57	39 (68,4)	7,5 [5,7; 9,6]	47	32 (68,1)	9,5 [7,4; 12,0]	1,20 [0,737; 1,945]	0,4462
a: Datenschnitt vom 28.09.2022								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit Progression oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat)								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 1.0102 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,466; 0,855]; $p = 0,0028$), der auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]; $p = 0,0177$). Für Patientinnen in der Region „Europa“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,737; 1,945]; $p = 0,4462$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-145 bis Abbildung 4-146 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

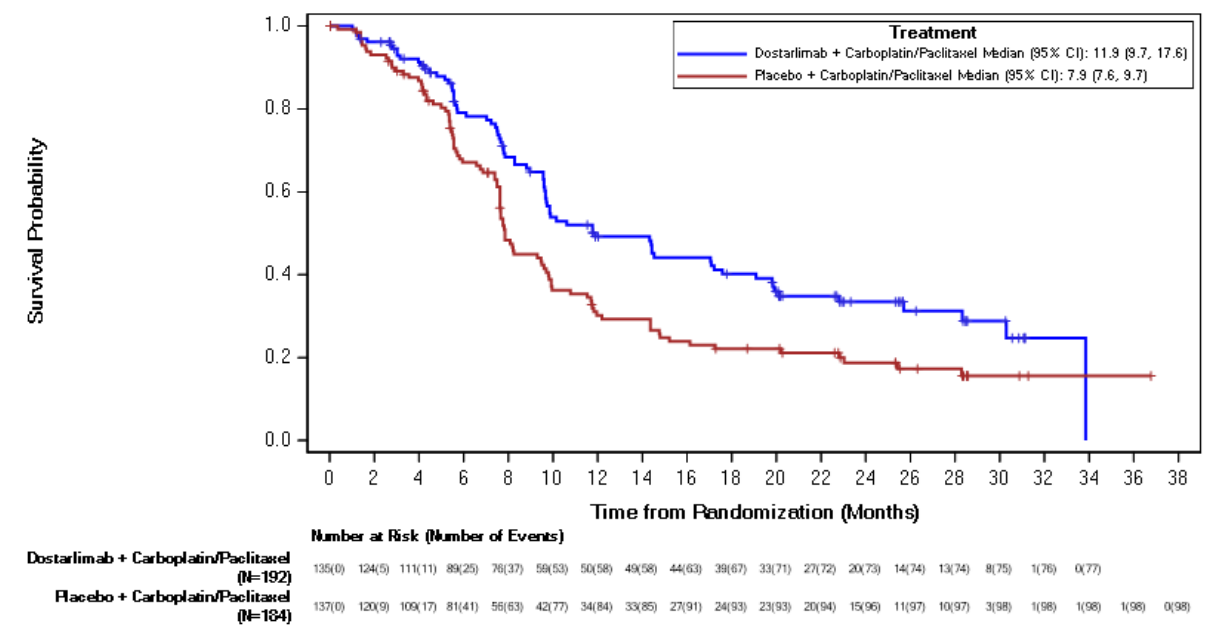


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

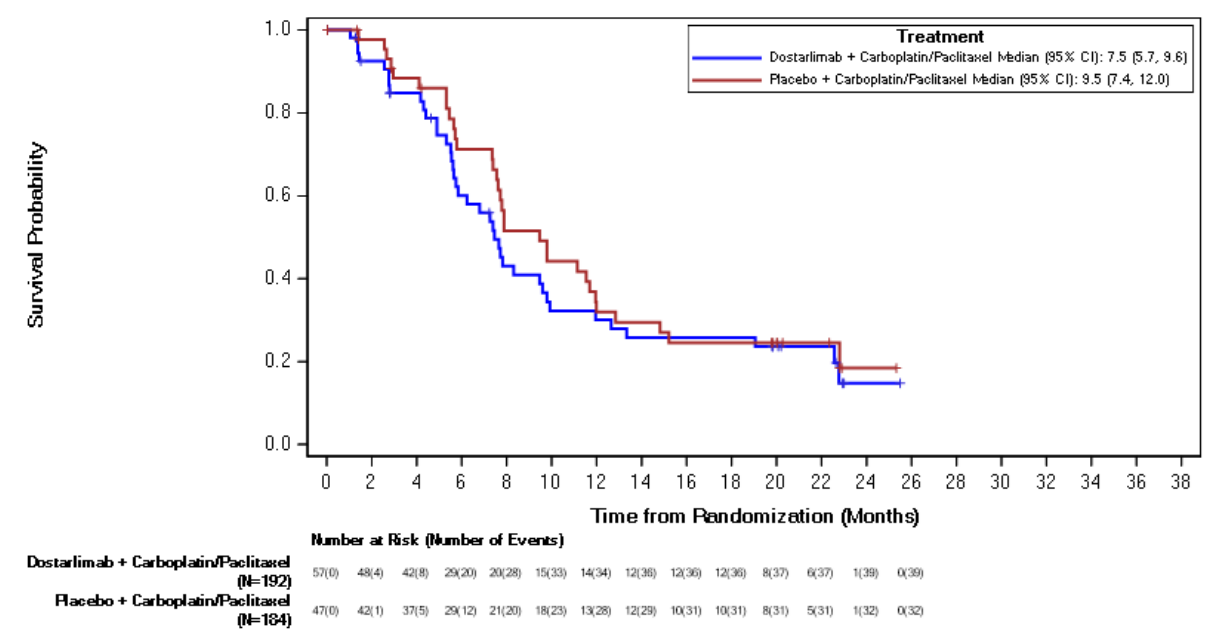


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (BICR)

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0073^g$								
Nordamerika	135	62 (45,9)	11,7 [9,6; NBB]	137	84 (61,3)	8,4 [7,6; 9,7]	0,61 [0,439; 0,855]	0,0037
Europa	57	36 (63,2)	8,4 [5,8; 14,3]	47	23 (48,9)	9,5 [6,8; NBB]	1,42 [0,818; 2,459]	0,2074
a: Datenschnitt vom 28.09.2022 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit Progression oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat) d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 1.0102 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,439; 0,855]; $p = 0,0037$), der auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,597; 1,038]; $p = 0,0450$). Für Patientinnen in der Region „Europa“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,42 [0,818; 2,459]; $p = 0,2074$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-147 bis Abbildung 4-148 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

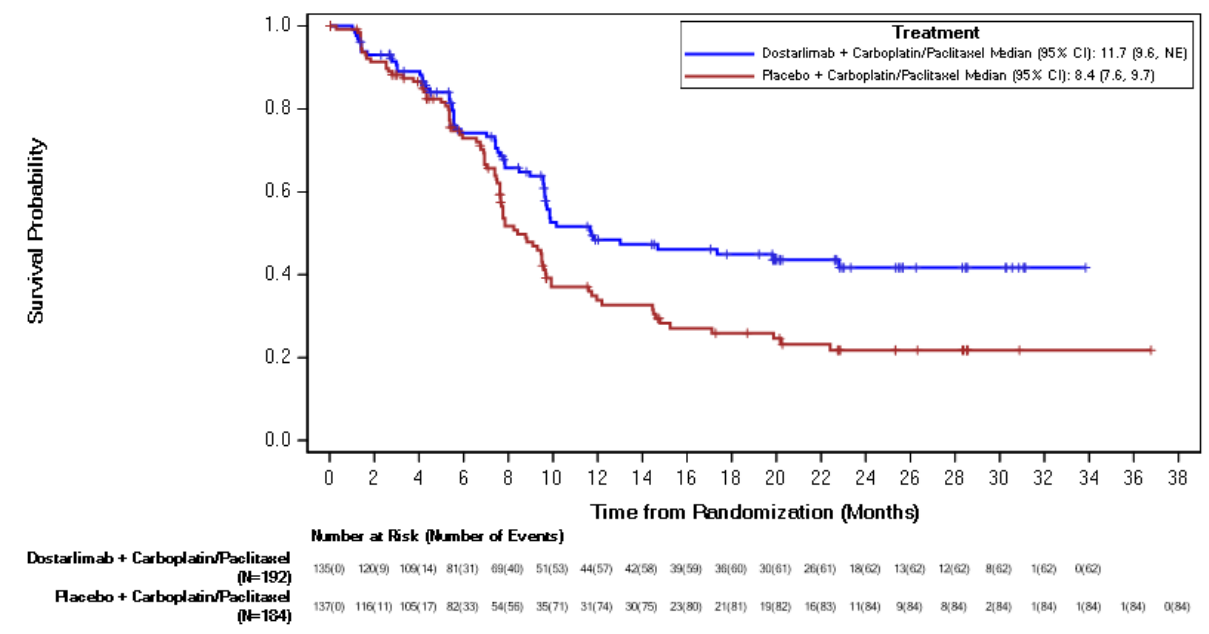


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

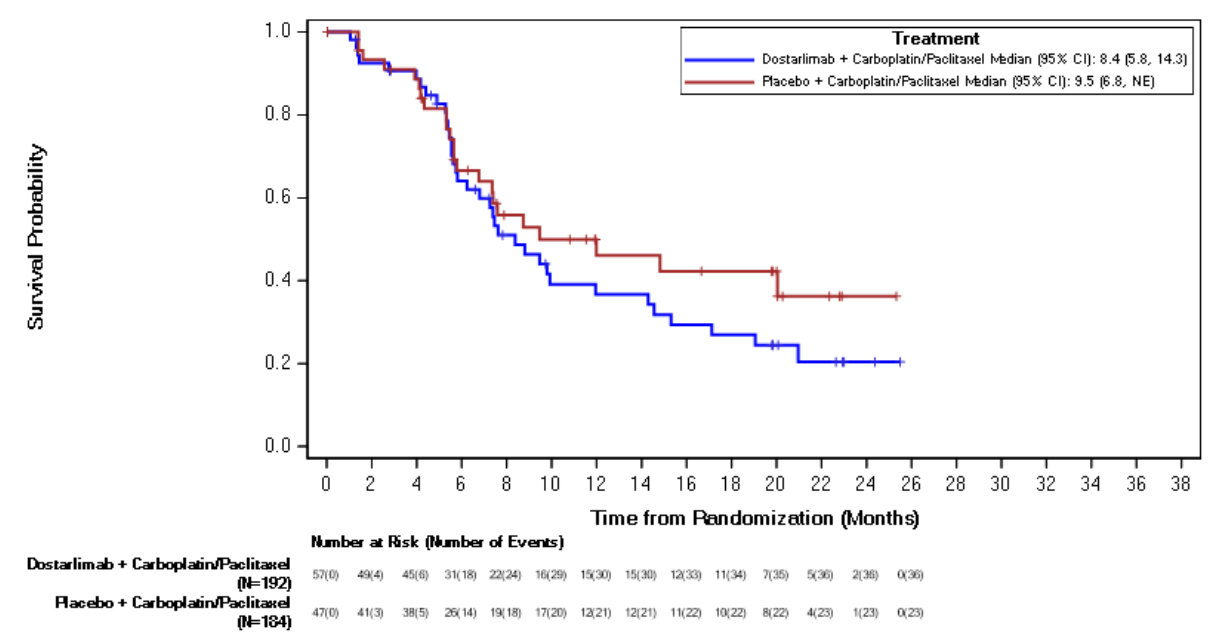


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3.3 Morbidität: Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0038^g$								
Nordamerika	135	62 (45,9)	32,6 [24,6; NBB]	137	91 (66,4)	15,5 [13,4; 22,6]	0,57 [0,415; 0,795]	0,0007
Europa	57	41 (71,9)	14,6 [10,6; 19,6]	47	30 (63,8)	18,7 [12,9; 30,2]	1,36 [0,832; 2,216]	0,2193
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit Progression nach der nächsten Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder Patientinnen, die verstorben waren (je nachdem, was zuerst eintrat) d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.0802 (⁴⁸ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Prüfarzt)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,415; 0,795]; $p = 0,0007$), der auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,571; 0,970]; $p = 0,0287$). Für Patientinnen in der Region „Europa“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,36 [0,832; 2,216]; $p = 0,2193$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-149 bis Abbildung 4-150 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

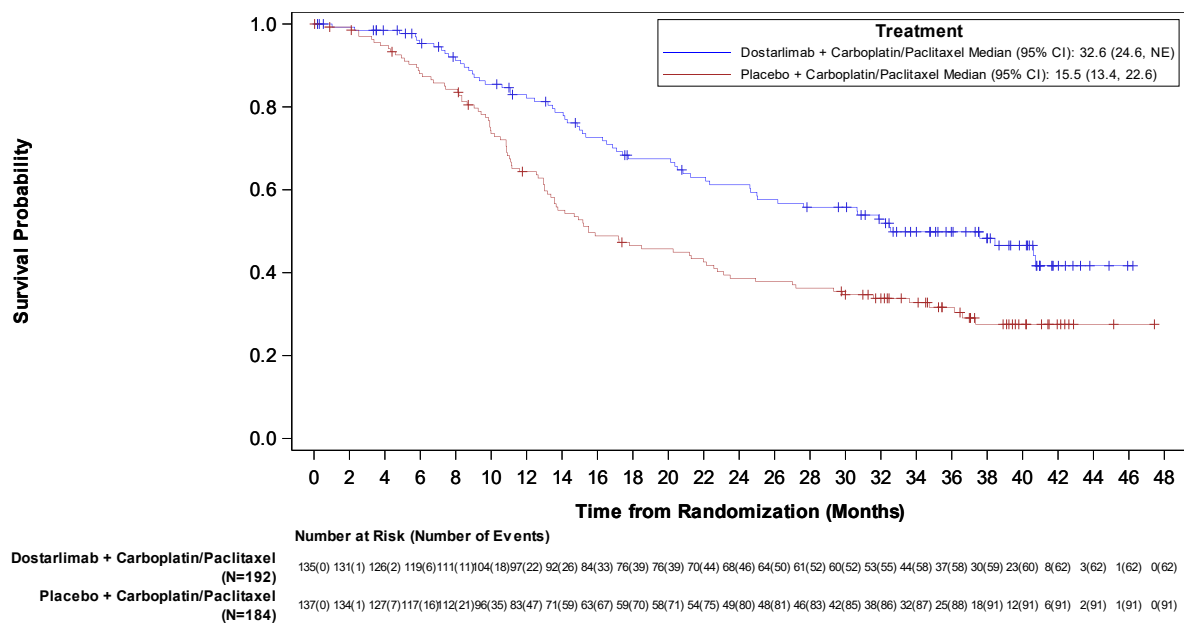


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

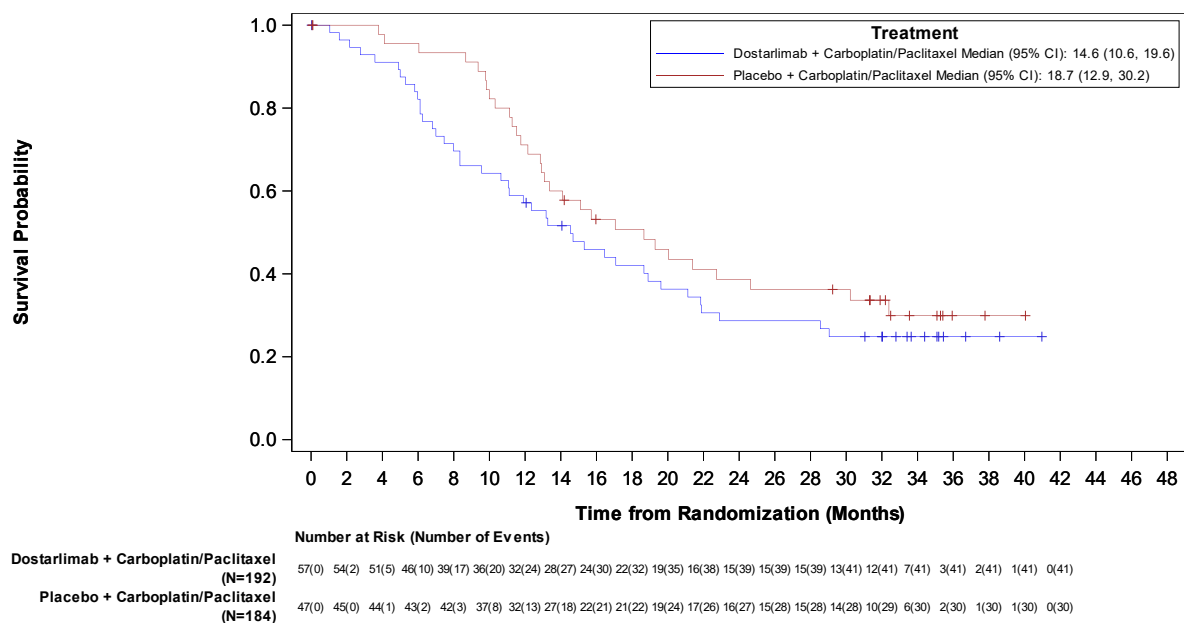


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT**EORTC QLQ-C30: Dyspnoe – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung**

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0125^g								
Primär FIGO-Stadium III	35	4 (11,4)	NBB [NBB; NBB]	33	7 (21,2)	NBB [NBB; NBB]	2,14 [0,602; 7,579]	0,2337
Primär FIGO-Stadium IV	67	21 (31,3)	NBB [22,4; NBB]	64	6 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	0,25 [0,100; 0,614]	0,0011
Rezidivierend	90	29 (32,2)	NBB [NBB; NBB]	87	25 (28,7)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,499; 1,458]	0,5646
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1502 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,100; 0,614]; $p = 0,0011$). Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 2,14 [0,602; 7,579]; $p = 0,2337$) sowie mit einem rezidivierenden Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,499; 1,458]; $p = 0,5646$) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,441; 1,021]; $p = 0,0608$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-151 und Abbildung 4-153 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

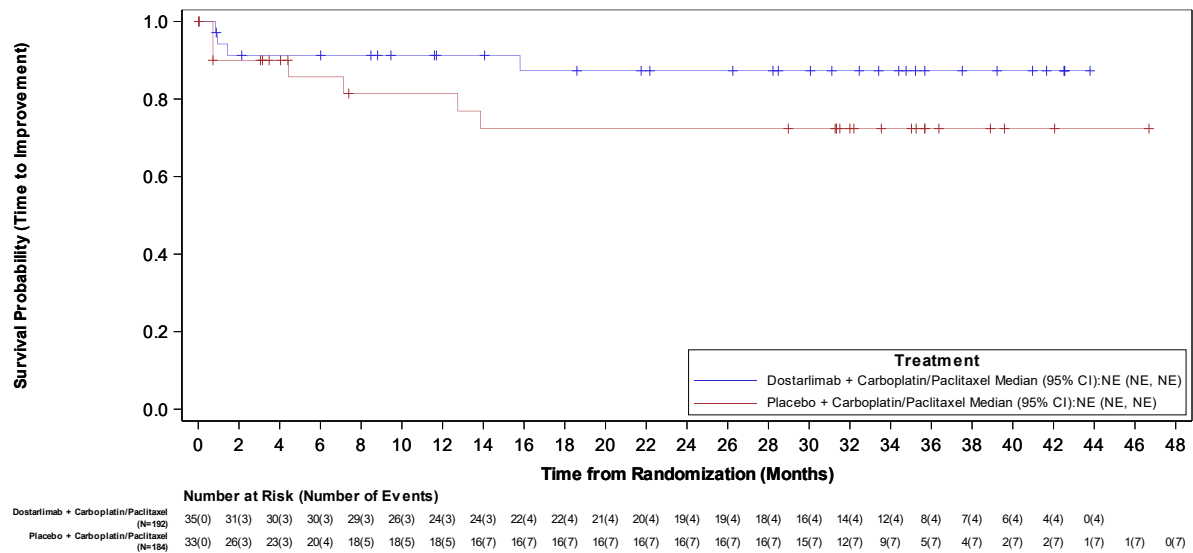


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

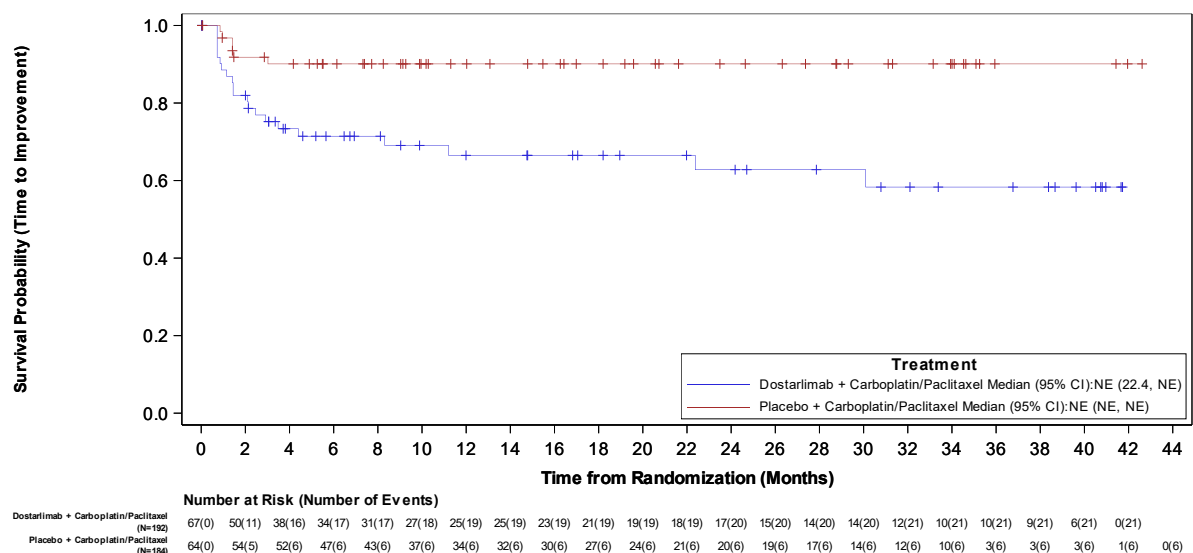


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

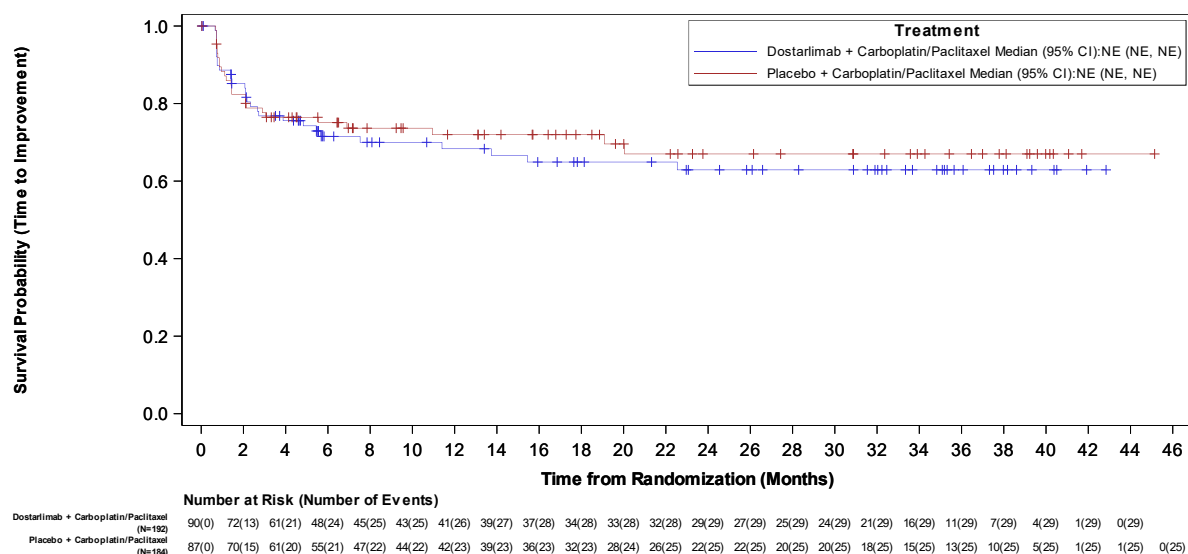


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Dyspnoe“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: Diarrhö – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0074^g$								
Nordamerika	135	82 (60,7)	5,6 [3,6; 15,9]	137	83 (60,6)	8,8 [5,6; 11,8]	1,01 [0,745; 1,383]	0,9416
Europa	57	32 (56,1)	6,5 [2,2; 21,9]	47	17 (36,2)	NBB [9,7; NBB]	2,36 [1,279; 4,365]	0,0048

a: Datenschnitt vom 22.09.2023

b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)

c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte

d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1402 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom in der Region „Europa“ (HR [95 %-KI]: 2,36 [1,279; 4,365]; p = 0,0048). Für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,745; 1,383]; p = 0,9416) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,967; 1,663]; p = 0,0886). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-154 bis Abbildung 4-155 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

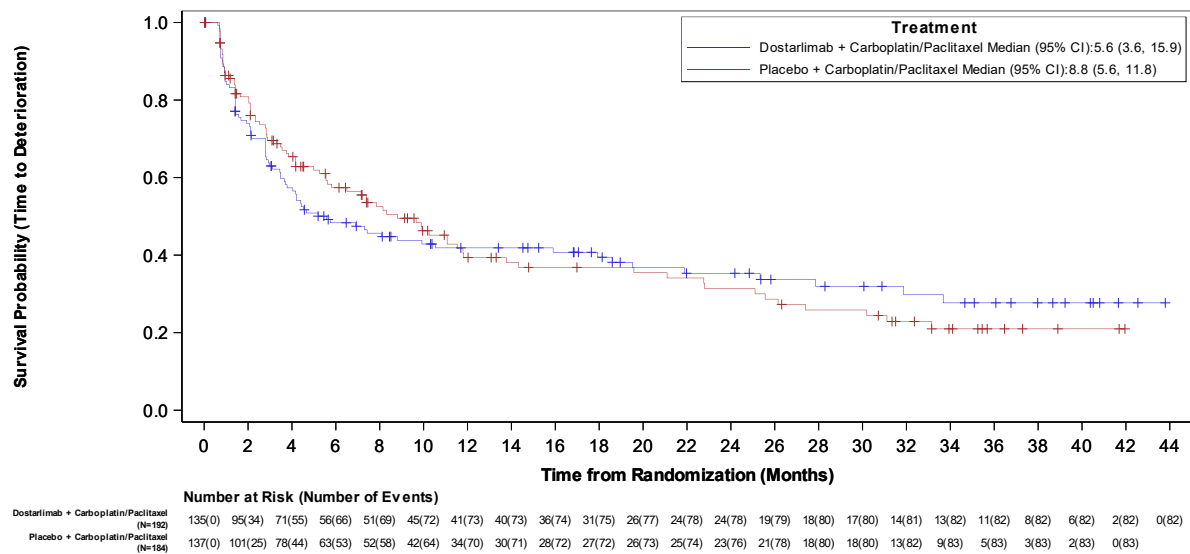


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

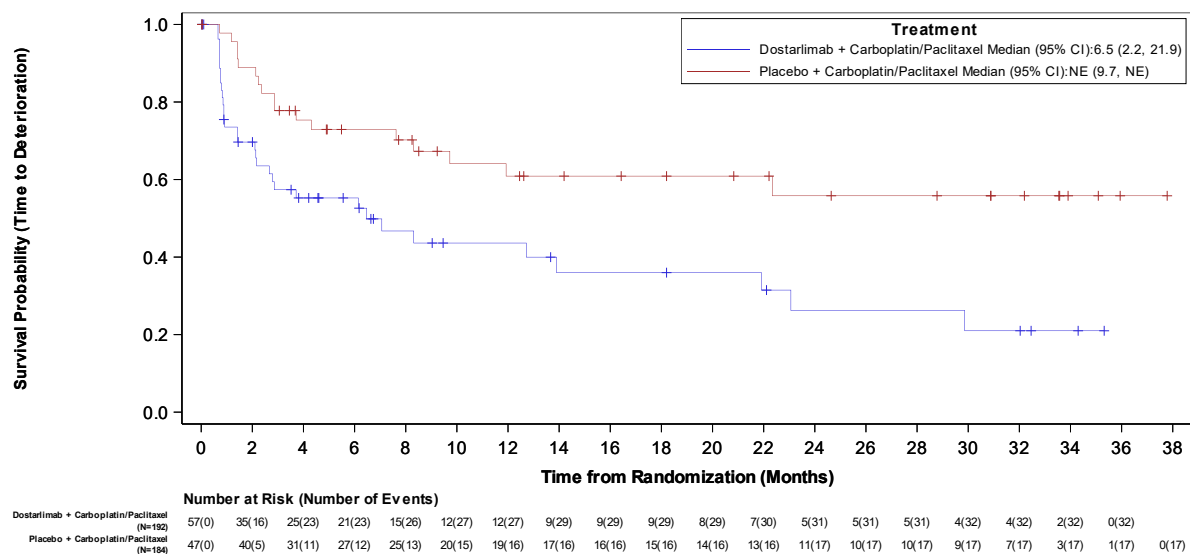


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Diarrhö“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
Subgruppenanalyse: Krankheitsstatus; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0285^g$								
Primär FIGO-Stadium III	35	30 (85,7)	0,9 [0,8; 1,6]	33	18 (54,5)	2,7 [0,8; NBB]	2,00 [1,090; 3,681]	0,0183
Primär FIGO-Stadium IV	67	43 (64,2)	1,5 [0,9; 4,4]	64	44 (68,8)	1,4 [0,9; 2,1]	0,86 [0,564; 1,324]	0,5106
Rezidivierend	90	69 (76,7)	1,4 [0,9; 1,6]	87	57 (65,5)	1,8 [1,4; 9,6]	1,31 [0,920; 1,862]	0,1424
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom) c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.2202 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III (HR [95 %-KI]: 2,00 [1,090; 3,681]; $p = 0,0183$). Für Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IV (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,564; 1,324]; $p = 0,5106$) und einem rezidivierenden Endometriumkarzinom (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,920; 1,862]; $p = 0,1424$) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,973; 1,593]; $p = 0,0786$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-156 bis Abbildung 4-158 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

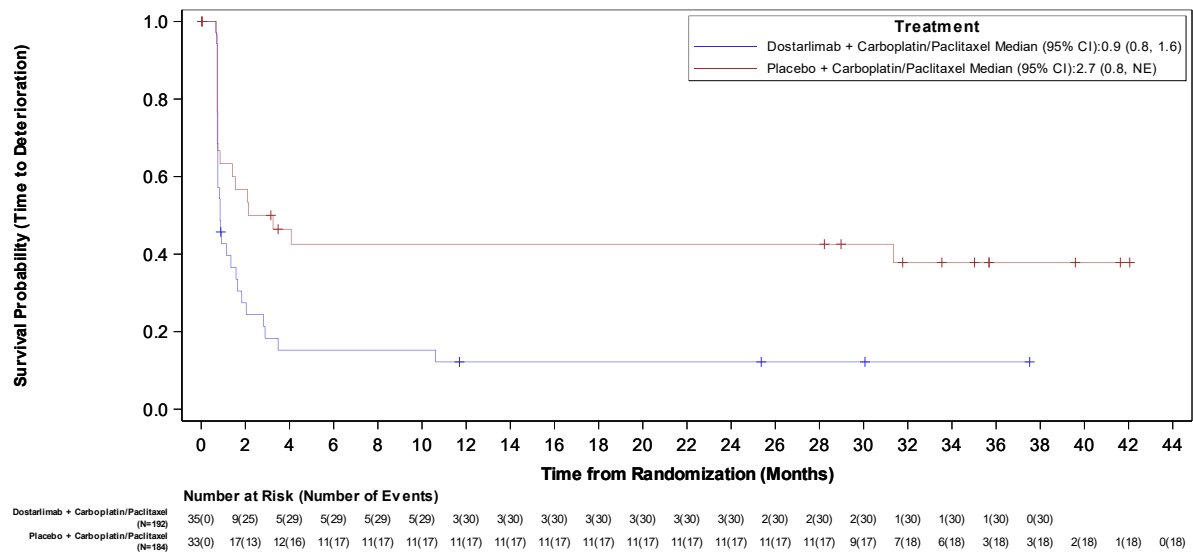


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

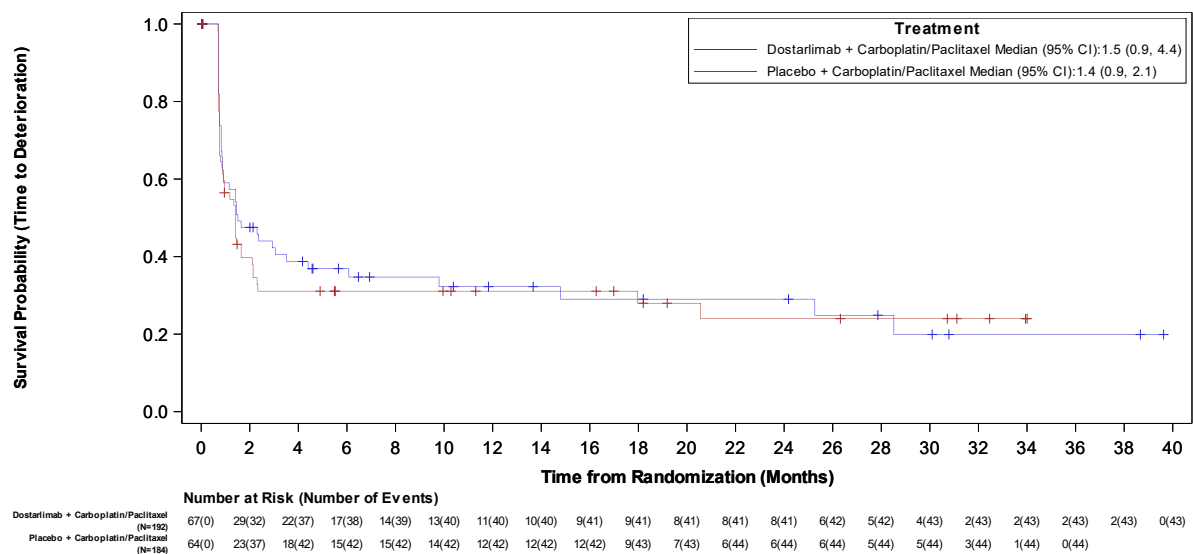


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium III“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Primär FIGO-Stadium IV“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

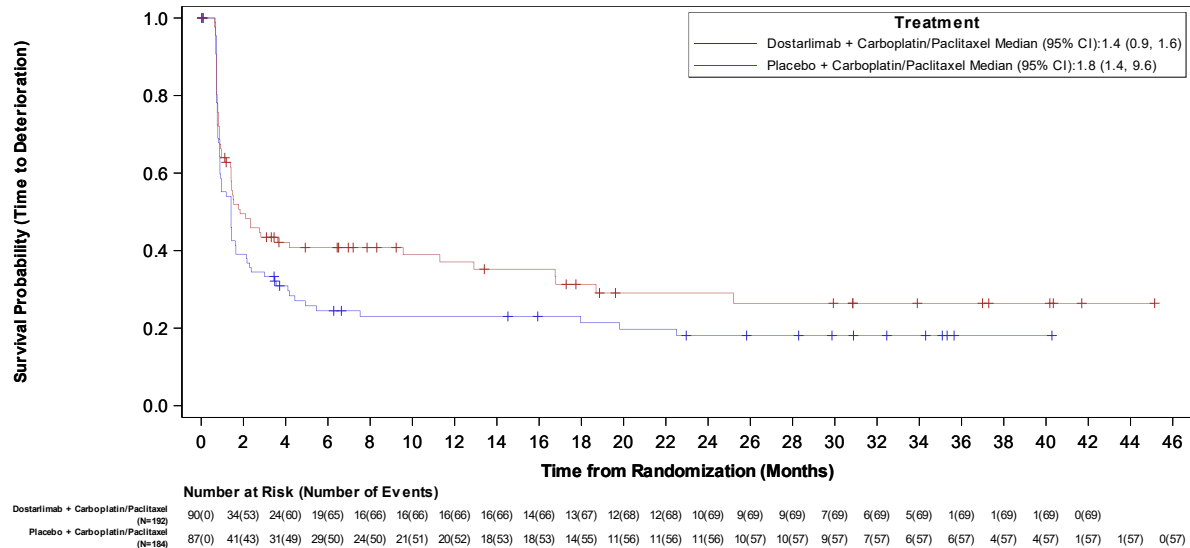


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ nach dem Krankheitsstatus „Rezidivierend“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0166^g$								
< 65 Jahre	97	47 (48,5)	20,2 [2,6; NBB]	84	42 (50,0)	3,6 [1,4; NBB]	1,17 [0,770; 1,792]	0,4800
≥ 65 Jahre	95	47 (49,5)	4,1 [2,1; NBB]	100	33 (33,0)	NBB [NBB; NBB]	0,58 [0,371; 0,911]	0,0163
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p- Wert ^f
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-EN24 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.2002 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom im Alter „ ≥ 65 Jahre“ (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,371; 0,911]; $p = 0,0163$). Für Patientinnen im Alter „ < 65 Jahre“ (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,770; 1,792]; $p = 0,4800$) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,608; 1,119]; $p = 0,1992$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-159 bis Abbildung 4-160 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

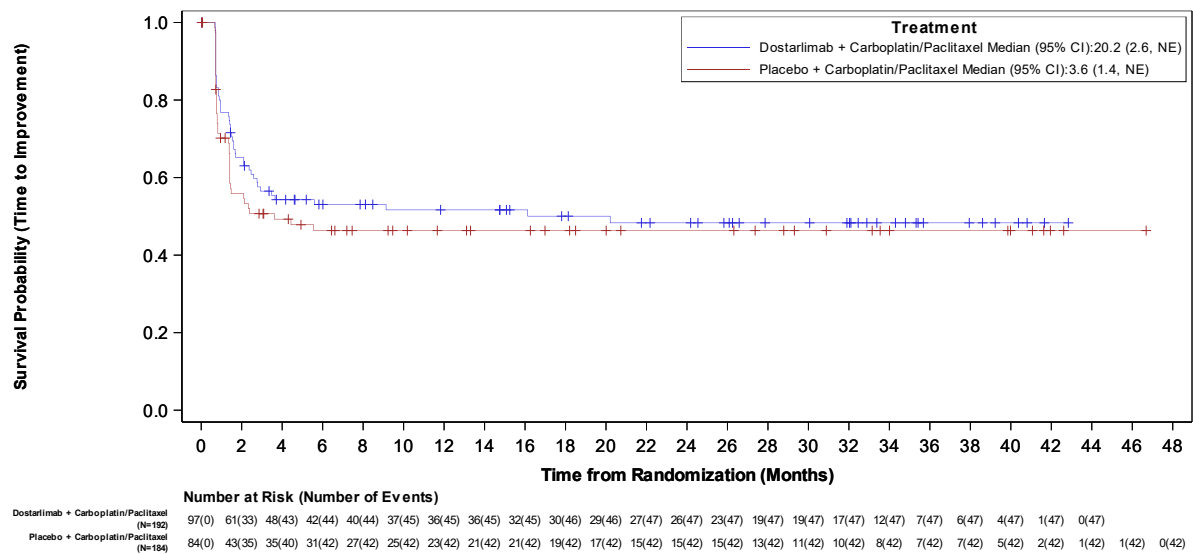


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen“ nach dem Alter „< 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

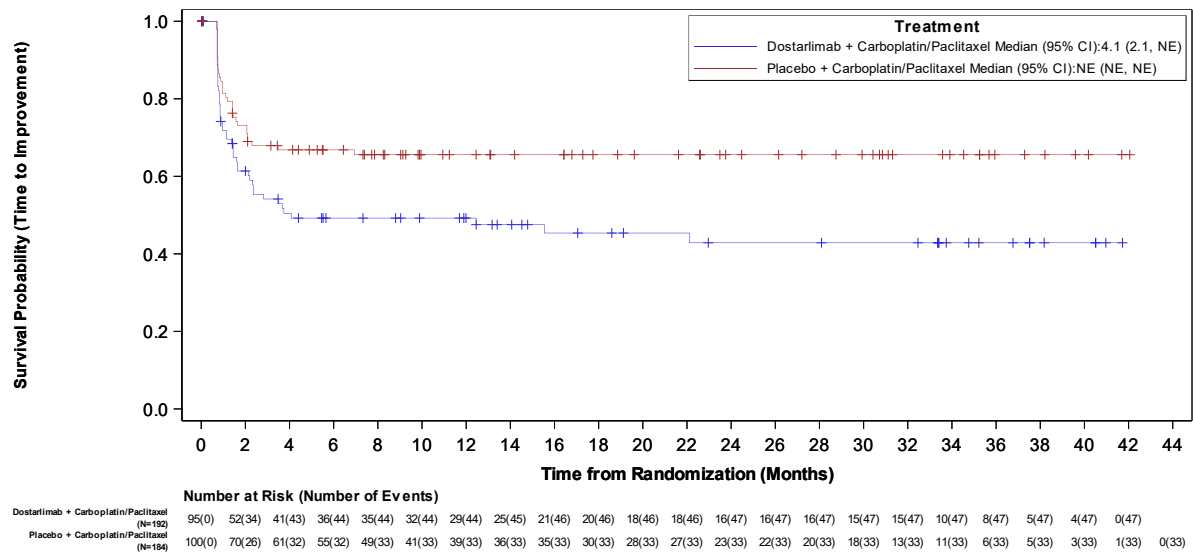


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-EN24: Rücken- und Beckenschmerzen“ nach dem Alter „ ≥ 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung**

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0148^g$								
< 65 Jahre	97	66 (68,0)	3,6 [2,6; 7,1]	84	69 (82,1)	2,1 [1,4; 2,6]	0,64 [0,456; 0,910]	0,0133
≥ 65 Jahre	95	74 (77,9)	2,8 [1,7; 4,2]	10 0	73 (73,0)	3,3 [2,1; 5,6]	1,17 [0,840; 1,643]	0,3509
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit verschlechterter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1302 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom im Alter „< 65 Jahre“ (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,456; 0,910]; $p = 0,0133$). Für Patientinnen im Alter „≥ 65 Jahre“ (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,840; 1,643]; $p = 0,3509$) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,692; 1,114]; $p = 0,2911$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-161 und Abbildung 4-162 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

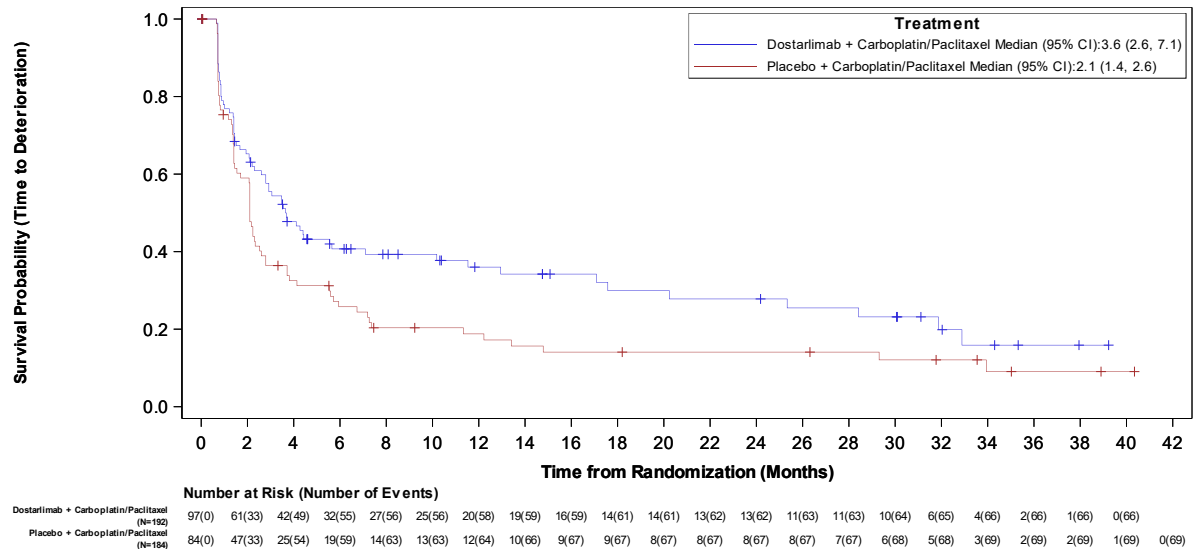


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ nach dem Alter „< 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

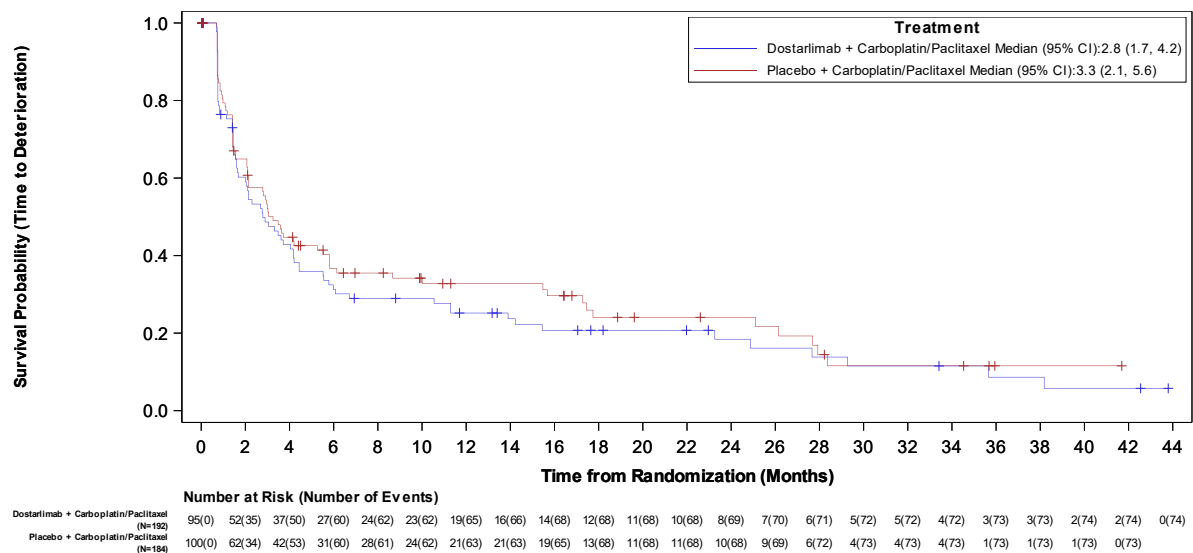


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ nach dem Alter „≥ 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest mit $p < 0,05$ für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 213361 (RUBY) ^a Subgruppe	Dostarlimab + CP			Placebo + CP			Behandlungseffekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	
	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	N ^b	n ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: $p = 0,0349^g$								
Nordamerika	13 5	55 (40,7)	NBB [10,4; NBB]	13 7	60 (43,8)	NBB [5,2; NBB]	1,15 [0,798; 1,667]	0,4591
Europa	57	22 (38,6)	NBB [3,0; NBB]	47	11 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	0,45 [0,211; 0,947]	0,0325
a: Datenschnitt vom 22.09.2023								
b: Analysepopulation: pMMR-ITT-Population (Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom)								
c: Patientinnen mit verbesserter Bewertung des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte								
d: Kaplan-Meier-Methode für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.								
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
f: Log-Rank-Test stratifiziert nach vorangegangener Beckenradiotherapie und Krankheitsstatus								
g: p-Wert des Interaktionsterms des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells								
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								
Quellen: Tabelle 2.1402 (⁵⁰ GSK, 2024)								

Für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Dostarlimab-Arms für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Europa“ (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,211; 0,947]; $p = 0,0325$). Für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Region „Nordamerika“ (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,798; 1,667]; $p = 0,4591$) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, was auch in der gesamten pMMR-ITT-Population beobachtet werden kann (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,689; 1,319]; $p = 0,7558$). Da keine entgegengesetzt gerichteten statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden können, kann die Effektmodifikation als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens bewertet werden.

Abbildung 4-163 und Abbildung 4-164 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

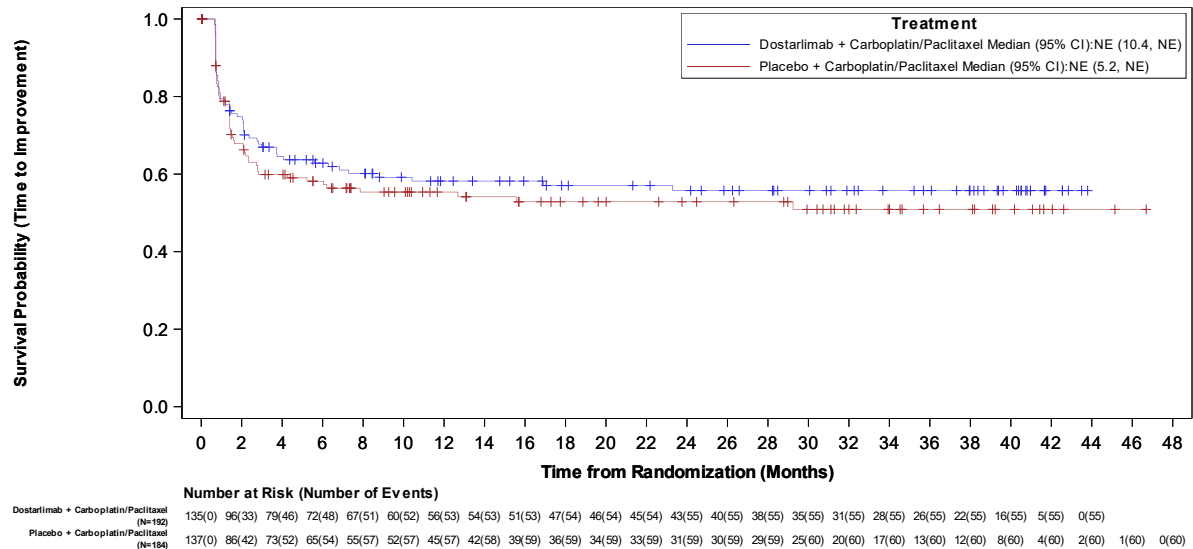


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ nach der Region „Nordamerika“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

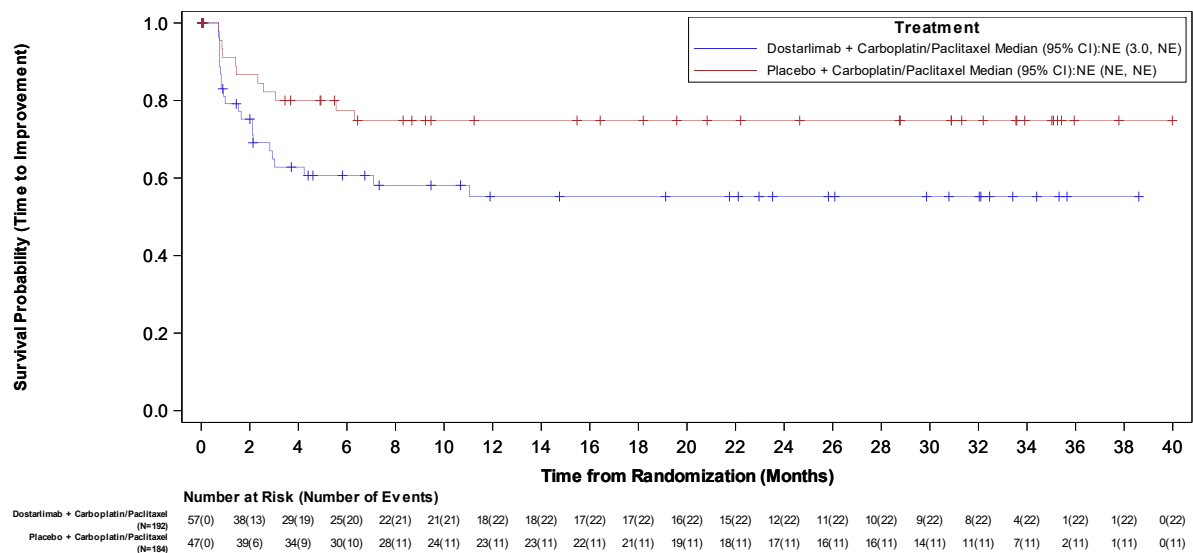


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (≥ 10 Punkte) für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ nach der Region „Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-96: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
213361 (RUBY)	Klinische Studienberichte: (¹GSK, 2023;²GSK, 2024) Registereinträge: (³ClinicalTrials.gov, 2019;⁴CTIS, 2024;⁵EU-CTR, 2019;⁶WHO ICTRP, 2019; ⁷WHO ICTRP, 2024) Publikation und sonstige Quellen: (⁸G-BA, 2024;⁹G-BA, 2024;¹⁰GSK, 2024;¹¹IQWiG, 2024;¹²IQWiG, 2024; ¹³Auranen, et al., 2024;¹⁴Mirza, et al., 2023;¹⁵Powell, et al., 2024;¹⁶Powell, et al., 2024;¹⁷Valabrega, et al., 2025)

Referenzliste zu Tabelle 4-96

1. GSK, GlaxoSmithKline. RUBY IA2 Clinical Study Report for Part I. 2024

2. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2023

3. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [17.12.2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>.

4. CTIS, Clinical Trials Information System. 2023-506551-23-00. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF DOSTARLIMAB (TSR-042) PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL VERSUS PLACEBO PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL IN PATIENTS WITH RECURRENT OR PRIMARY ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER (RUBY) 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506551-23-00>.

5. EU-CTR. 2019-001576-11. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [17.12.2024]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11.
6. WHO ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2019-001576-11-DE. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [17.12.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-DE>.
7. WHO ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. CTIS2023-506551-23-00. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506551-23-00>.
8. 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.
9. 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.
10. GSK, GlaxoSmithKline. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Modul 4 2023 [17.12.2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7371/2023_12_18_Modul4A_Dostarlimab.pdf.
11. IQWiG, Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes 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.

12. IQWiG, Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG 2024 [17.12.2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7565/2024-06-20_Addendum-IQWiG_Dostarlimab_D-996.pdf.

13. Auranen A; Powell MA; Sukhin V; Landrum LM; Ronzino G; Buscema J, et al. Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Ther Adv Med Oncol. 2024; 16: 17588359241277656.

14. 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.

15. Powell MA; Cibula D; O'Malley DM; Boere I; Shahin MS; Savarese A, et al. Efficacy and safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with dMMR/MSI-H primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Gynecol Oncol. 2024; 192: 40-9.

16. Powell MA; Bjørge 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.

17. Valabrega G; Powell MA; Hietanen S; Miller EM; Novak Z; Holloway R, et al. Patient-reported outcomes in the subpopulation of patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. Int J Gynecol Cancer. 2025.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung konnte im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie 213361 (RUBY) identifiziert werden. Die Studie entspricht gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT). Die Verblindung sowie das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip der Studie wurden adäquat umgesetzt. Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene auszugehen. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Entsprechend ist die Studie 213361 (RUBY) aufgrund ihrer hohen Studienqualität für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Die Studie 213361 (RUBY) stellt die relevante Zulassungsstudie für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar und besteht aus einem Part 1 und Part 2. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Part 1 relevant, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel untersucht.

In die Studie 213361 (RUBY) wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom sowohl mit dMMR/MSI-H (Mismatch-Reparatur-Defizienz der DNA/hohe Mikrosatelliteninstabilität)- als auch mit pMMR/MSS (profiziente Mismatch-Reparatur/Mikrosatellitenstabilität)-Status eingeschlossen. Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren auf der pMMR/MSS-Population (pMMR-ITT-Population) der Zulassungsstudie 213361 (RUBY). Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Gesamt-ITT-Population) dargestellt.

In der Studie 213361 (RUBY) wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben, die eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in allen relevanten Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) ermöglichen. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns und der

Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte ist auch von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene auszugehen. Die Bewertungen der Endpunkte waren zudem valide. Dementsprechend kann die Ergebnissicherheit als „hoch“ eingestuft werden. Die für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten insgesamt keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Effektmodifikationen, weshalb sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

Die hohe Studienqualität der Studie 213361 (RUBY) sowie das niedrige Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ermöglichen einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Dostarlimab, sodass sich auf Basis der Studie 213361 (RUBY) ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Dostarlimab ableiten lässt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

In die Studie 213361 (RUBY) wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit sowohl dMMR/MSI-H- als auch pMMR/MSS-Status eingeschlossen und bilden in ihrer Gesamtheit die Gesamtpopulation ab. Die Teilpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom, für die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bereits seit dem 07.12.2023 zugelassen ist, wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.01.2024 umfassend dargestellt und bewertet (²G-BA, 2024). Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom sind somit nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren auf der pMMR/MSS-Population (pMMR-ITT-Population) der Zulassungsstudie 213361 (RUBY). Zusätzlich werden für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Gesamt-ITT-Population) dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen mit pMMR/MSS erfolgte basierend auf den Analysen der patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse Für den Gesamtkontext wird der Endpunkt Mortalität für die Gesamt-ITT-Population dargestellt (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie 213361 (RUBY) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Gesamt-ITT-Population						
Mortalität ^a						
Gesamtüberleben	109/245 (44,5)	44,6 [32,6; NBB]	144/249 (57,8)	28,2 [22,1; 35,6]	0,69 [0,539; 0,890]; 0,0039	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
pMMR-ITT-Population						

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität ^a						
Gesamtüberleben	97/192 (50,5)	34,0 [28,6; NBB]	109/184 (59,2)	27,0 [21,5; 35,6]	0,79 [0,602; 1,044]; 0,0986	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Morbidität						
PFS (Prüfarzt) ^b	116/192 (60,4)	9,9 [9,0; 13,3]	130/184 (70,7)	7,9 [7,6; 9,8]	0,76 [0,592; 0,981]; 0,0177	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS (BICR) ^b	98/192 (51,0)	9,9 [9,5; 14,7]	107/184 (58,2)	8,8 [7,7; 9,7]	0,79 [0,597; 1,038]; 0,0450	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt) ^a	103/192 (53,6)	24,6 [20,1; 32,6]	121/184 (65,8)	15,9 [13,6; 22,0]	0,74 [0,571; 0,970]; 0,0287	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ^a						
EQ-5D-5L VAS	99/192 (51,6)	12,9 [7,0; 21,4]	89/184 (48,4)	19,4 [9,6; 31,3]	1,15 [0,862; 1,535]; 0,3382	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ^a						
Erschöpfung	159/192 (82,8)	1,5 [1,4; 2,1]	147/184 (79,9)	1,4 [1,4; 2,1]	1,10 [0,876; 1,380]; 0,4009	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	128/192 (66,7)	3,4 [2,6; 4,4]	112/184 (60,9)	5,9 [3,5; 11,6]	1,13 [0,870; 1,455]; 0,3670	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	135/192 (70,3)	3,7 [2,8; 5,8]	127/184 (69,0)	4,2 [3,3; 6,5]	0,96 [0,754; 1,231]; 0,7741	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	120/192 (62,5)	3,9 [2,9; 8,9]	121/184 (65,8)	4,0 [3,0; 6,9]	0,93 [0,721; 1,200]; 0,5331	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	100/192 (52,1)	10,1 [5,3; 24,2]	96/184 (52,2)	6,8 [3,8; 19,9]	0,93 [0,700; 1,230]; 0,6210	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	114/192 (59,4)	7,1 [4,2; 12,5]	115/184 (62,5)	8,3 [3,9; 11,6]	0,95 [0,735; 1,237]; 0,7158	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Verstopfung	131/192 (68,2)	2,7 [1,6; 4,0]	111/184 (60,3)	4,3 [2,3; 10,0]	1,19 [0,922; 1,540]; 0,1774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	114/192 (59,4)	6,1 [3,7; 10,5]	100/184 (54,3)	10,3 [7,6; 21,1]	1,27 [0,967; 1,663]; 0,0886	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	80/192 (41,7)	33,4 [18,9; NBB]	70/184 (38,0)	29,4 [19,5; NBB]	1,11 [0,801; 1,528]; 0,5438	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ^a						
Lymphödem	135/192 (70,3)	2,9 [2,3; 3,6]	130/184 (70,7)	3,7 [2,8; 5,6]	1,12 [0,874; 1,428]; 0,3726	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	100/192 (52,1)	9,7 [4,1; 28,5]	95/184 (51,6)	12,8 [4,9; 27,2]	1,03 [0,774; 1,361]; 0,8634	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	99/192 (51,6)	12,1 [7,3; 25,3]	91/184 (49,5)	15,3 [7,4; 33,7]	1,06 [0,794; 1,411]; 0,6926	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	142/192 (74,0)	1,4 [0,9; 1,6]	119/184 (64,7)	1,5 [1,4; 2,3]	1,25 [0,973; 1,593]; 0,0786	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	17/192 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	13/184 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,538; 2,342]; 0,7576	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	99/192 (51,6)	12,8 [6,9; 22,5]	102/184 (55,4)	14,1 [8,5; 20,8]	0,96 [0,726; 1,271]; 0,7733	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	151/192 (78,6)	1,6 [1,4; 2,1]	145/184 (78,8)	1,4 [1,4; 1,8]	0,97 [0,772; 1,230]; 0,8456	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	146/192 (76,0)	2,2 [1,6; 2,8]	137/184 (74,5)	2,1 [1,6; 2,8]	0,99 [0,782; 1,259]; 0,9774	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	177/192 (92,2)	0,8 [0,8; 0,8]	170/184 (92,4)	0,8 [0,7; 0,8]	0,96 [0,777; 1,198]; 0,8194	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Geschmacks- veränderung	138/192 (71,9)	1,4 [1,0; 1,6]	129/184 (70,1)	1,5 [1,4; 2,1]	1,12 [0,875; 1,422]; 0,3638	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 15 Punkte ^a						
EQ-5D-5L VAS	65/192 (33,9)	NBB [NBB; NBB]	58/184 (31,5)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,659; 1,343]; 0,7296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ^a						
Erschöpfung	118/192 (61,5)	5,5 [2,9; 8,3]	117/184 (63,6)	5,6 [2,8; 8,3]	0,99 [0,765; 1,282]; 0,9412	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	47/192 (24,5)	NBB [NBB; NBB]	43/184 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	0,97 [0,637; 1,463]; 0,8578	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerzen	122/192 (63,5)	2,1 [1,4; 3,4]	94/184 (51,1)	5,2 [1,7; NBB]	0,71 [0,539; 0,929]; 0,0118	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dyspnoe	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	38/184 (20,7)	NBB [NBB; NBB]	0,67 [0,441; 1,021]; 0,0608	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	104/192 (54,2)	4,2 [2,7; 11,6]	99/184 (53,8)	6,0 [4,2; 11,3]	1,00 [0,755; 1,317]; 0,9626	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitverlust	70/192 (36,5)	NBB [NBB; NBB]	61/184 (33,2)	NBB [NBB; NBB]	0,88 [0,625; 1,249]; 0,4731	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Verstopfung	49/192 (25,5)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,690; 1,541]; 0,8899	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Diarrhö	34/192 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	30/184 (16,3)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,562; 1,504]; 0,7252	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	48/192 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	41/184 (22,3)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,594; 1,370]; 0,6050	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ^a						

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Lymphödem	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,75 [0,500; 1,135]; 0,1765	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Urologische Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [11,4; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,643; 1,255]; 0,5183	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gastrointestinale Beschwerden	76/192 (39,6)	NBB [16,1; NBB]	64/184 (34,8)	NBB [NBB; NBB]	0,85 [0,610; 1,193]; 0,3508	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Eingeschränkte Körper- wahrnehmung	45/192 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	46/184 (25,0)	NBB [NBB; NBB]	1,11 [0,734; 1,675]; 0,6262	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle/Vaginale Probleme	11/192 (5,7)	NBB [NBB; NBB]	7/184 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,329; 2,229]; 0,7482	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rücken- und Beckenschmerzen	94/192 (49,0)	12,5 [2,8; NBB]	75/184 (40,8)	NBB [5,6; NBB]	0,82 [0,608; 1,119]; 0,1992	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	33/192 (17,2)	NBB [NBB; NBB]	26/184 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	0,84 [0,499; 1,399]; 0,4948	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Muskulärer Schmerz	57/192 (29,7)	NBB [NBB; NBB]	40/184 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,460; 1,033]; 0,0705	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Haarausfall	15/192 (7,8)	NBB [NBB; NBB]	9/184 (4,9)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,246; 1,294]; 0,1707	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Geschmacks- veränderung	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	20/184 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,528; 1,755]; 0,8986	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
Globaler Gesundheitsstatus	137/192 (71,4)	3,4 [2,8; 4,1]	129/184 (70,1)	3,8 [2,3; 6,1]	0,97 [0,762; 1,238]; 0,8325	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	133/192 (69,3)	2,8 [2,2; 3,5]	123/184 (66,8)	4,2 [2,8; 7,1]	1,20 [0,933; 1,532]; 0,1559	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Rollenfunktion	145/192 (75,5)	2,4 [2,1; 3,0]	132/184 (71,7)	3,1 [2,1; 4,2]	1,13 [0,893; 1,440]; 0,2976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	13,9 [7,7; 25,3]	100/184 (54,3)	9,3 [6,1; 17,8]	0,88 [0,664; 1,164]; 0,3754	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	140/192 (72,9)	3,5 [2,3; 4,2]	142/184 (77,2)	2,5 [2,1; 3,5]	0,88 [0,692; 1,114]; 0,2911	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	139/192 (72,4)	2,8 [2,1; 3,5]	125/184 (67,9)	3,3 [2,2; 5,5]	1,14 [0,890; 1,451]; 0,3068	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	39/192 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	27/184 (14,7)	NBB [NBB; NBB]	1,43 [0,878; 2,346]; 0,1503	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	23/192 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	18/184 (9,8)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,668; 2,299]; 0,4894	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	13/192 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	10/184 (5,4)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,470; 2,504]; 0,8480	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						
Globaler Gesundheitsstatus	89/192 (46,4)	12,6 [6,3; NBB]	91/184 (49,5)	14,3 [2,8; NBB]	1,07 [0,799; 1,437]; 0,6360	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	70/192 (36,5)	NBB [26,9; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,611; 1,217]; 0,4047	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	79/192 (41,1)	NBB [10,8; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [16,4; NBB]	0,87 [0,633; 1,209]; 0,4073	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	98/192 (51,0)	8,7 [4,6; 23,1]	82/184 (44,6)	32,2 [4,4; NBB]	0,89 [0,666; 1,201]; 0,4373	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	67/192 (34,9)	NBB [NBB; NBB]	62/184 (33,7)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,681; 1,368]; 0,8417	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Soziale Funktion	77/192 (40,1)	NBB [11,0; NBB]	71/184 (38,6)	NBB [29,2; NBB]	0,95 [0,689; 1,319]; 0,7558	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte						
Sexuelles Interesse	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	60/184 (32,6)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,848; 1,786]; 0,2743	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexuelle Aktivität	54/192 (28,1)	NBB [NBB; NBB]	48/184 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	0,91 [0,613; 1,344]; 0,6205	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sexueller Genuss	8/192 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	8/184 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,485; 3,583]; 0,5866	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
pMMR-SAS-Population						
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten^a						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads (ergänzend dargestellt)	189/189 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	181/181 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	1,27 [1,026; 1,577]; 0,0222	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	135/189 (71,4)	3,5 [2,6; 4,1]	105/181 (58,0)	4,2 [3,4; 8,7]	1,36 [1,049; 1,755]; 0,0194	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	79/189 (41,8)	31,8 [12,3; NBB]	48/181 (26,5)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,204; 2,487]; 0,0027	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Tödliche unerwünschte Ereignisse	3/189 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	50/189 (26,5)	NBB [34,7; NBB]	29/181 (16,0)	NBB [37,8; NBB]	1,61 [1,012; 2,567]; 0,0420	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT^c						

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
PT: Parästhesie	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	15/181 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	0,30 [0,107; 0,819]; 0,0128	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Ausschlag	41/189 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	24/181 (13,3)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,042; 2,863]; 0,0322	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Makulo- papulöser Ausschlag	27/189 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,03 [1,752; 9,256]; 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Trockene Haut	19/189 (10,1)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	2,58 [1,080; 6,153]; 0,0270	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Alanin- aminotransferase erhöht	25/189 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	12/181 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	2,12 [1,041; 4,311]; 0,0340	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Kreatinin im Blut erhöht	23/189 (12,2)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,13 [1,009; 4,476]; 0,0419	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Aspartatamino- transferase erhöht	24/189 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	8/181 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	3,23 [1,392; 7,518]; 0,0039	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Hypokalzämie	9/189 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	2/181 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	4,37 [0,944; 20,254]; 0,0394	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	86/189 (45,5)	13,8 [9,6; 27,5]	64/181 (35,4)	NBB [12,8; NBB]	1,40 [1,007; 1,938]; 0,0440	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Pneumonie	10/189 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	2/181 (1,1)	NBB [NBB; NBB]	5,36 [1,159; 24,772]; 0,0167	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
PT: Depression	18/189 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	6/181 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	2,87 [1,136; 7,233]; 0,0195	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Pollakisurie	10/189 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	1/181 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	9,82 [1,246; 77,452]; 0,0081	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
SOC: Endokrine Erkrankungen	34/189 (18,0)	NBB [NBB; NBB]	14/181 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	2,48 [1,327; 4,622]; 0,0032	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Hypothyreose	24/189 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,144; 5,026]; 0,0168	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
SOC: Herzerkrankungen	31/189 (16,4)	43,0 [NBB; NBB]	16/181 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	1,83 [0,998; 3,348]; 0,0473	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^c						
PT: Amylase erhöht	9/189 (4,8)	NBB [40,2; NBB]	1/181 (0,6)	NBB [NBB; NBB]	6,87 [0,866; 54,554]; 0,0345	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
SOC: Gefäßerkrankungen	18/189 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	6/181 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	2,95 [1,170; 7,442]; 0,0161	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25/189 (13,2)	NBB [39,9; NBB]	6/181 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	4,60 [1,754; 12,053]; 0,0007	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^c						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/189 (11,6)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,53 [1,427; 8,732]; 0,0036	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	102/189 (54,0)	9,5 [4,1; 15,7]	65/181 (35,9)	NBB [27,1; NBB]	1,59 [1,157; 2,173]; 0,0036	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	89/189 (47,1)	13,8 [7,4; NBB]	58/181 (32,0)	NBB [NBB; NBB]	1,49 [1,068; 2,086]; 0,0171	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immun- vermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	30/189 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	15/181 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	2,10 [1,110; 3,956]; 0,0196	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	3,76 [1,060; 13,334]; 0,0277	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Kategorie ^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	86/189 (45,5)	12,5 [9,5; NBB]	39/181 (21,5)	NBB [NBB; NBB]	2,40 [1,631; 3,518]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	36/189 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	3,64 [1,804; 7,358]; 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrino- pathien ^d	28/189 (14,8)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	4,01 [1,749; 9,205]; 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	13/189 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3,17 [1,033; 9,727]; 0,0331	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2) nach Kategorie ^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	74/189 (39,2)	33,6 [12,1; NBB]	34/181 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	2,27 [1,501; 3,426]; <0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	27/189 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	7/181 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3,83 [1,664; 8,820]; 0,0007	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Endokrinopathie ^d	26/189 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	5/181 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	5,19 [1,987; 13,541]; 0,0002	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Leber- erkrankungen ^d	9/189 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	4,39 [0,947; 20,313]; 0,0388	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Lungen- erkrankungen ^d	5/189 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	>999,99 [0,000; NBB]; 0,0360	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie ^c						
Nicht-Hyper- sensitivität	25/189 (13,2)	NBB [NBB; NBB]	10/181 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	2,72 [1,267; 5,832]; 0,0075	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Unerwünschte Hautreaktionen ^d	12/189 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	3/181 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	3,88 [1,092; 13,751]; 0,0238	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Gesamtraten infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse						
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	32/189 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	36/181 (19,9)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,509; 1,320]; 0,4147	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)	29/189 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	33/181 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	0,81 [0,489; 1,328]; 0,3993	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Studie: 213361 (RUBY) Endpunkt	Dostarlimab + CP		Placebo + CP		Behandlungs- effekt Dostarlimab + CP vs. Placebo + CP	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere infusions- bedingte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	4/181 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,98 [0,245; 3,924]; 0,9784	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	4/189 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	0/181	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]; NBB	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 22.09.2023 b: Datenschnitt vom 28.09.2022 c: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4. d: ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfasst						
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Mortalität

Gesamtüberleben in der Gesamt-ITT-Population

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

Gesamtüberleben in der pMMR-ITT-Population

Das Risiko, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zu versterben, war bei Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 21 % reduziert (HR [95 %-KI: 0,79 [0,602; 1,044]; $p = 0,0986$). Zu jedem evaluierten Zeitpunkt, mit Ausnahme von Monat 9, lag nach Randomisierung die Überlebensrate im

Dostarlimab-Arm höher als im Kontrollarm. So konnte beispielsweise nach 36 Monaten im Dostarlimab-Arm noch immer eine Überlebensrate von 48,6 % beobachtet werden, wohingegen unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel zum gleichen Zeitpunkt nur noch 41,9 % der Patientinnen am Leben waren. Die mediane Überlebenszeit war im Dostarlimab-Arm mit 34,0 Monaten gegenüber der medianen Überlebenszeit von 27,0 Monaten im Kontrollarm verlängert. Diese Verlängerung der Überlebenszeit um 7 Monate ist ein klinisch relevanter Überlebensvorteil zugunsten von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel (³Ellis, et al., 2014) Für Patientinnen mit einem rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom konnte im Dostarlimab-Arm sogar eine Verlängerung der Überlebenszeit um 12 Monate im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden.

Fazit: Mortalität

Das Gesamtüberleben wird entsprechend der Verfo des G-BA als patientenrelevant bewertet, da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einen unmittelbar relevanten therapeutischen Effekt darstellt (⁴G-BA, 2025). Verglichen mit Carboplatin-Paclitaxel, konnte durch eine Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel eine klinisch relevante und zudem beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation der Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden pMMR/MSS-Endometriumkarzinom erreicht werden.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel einen Progress zu erleiden oder zu versterben, war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel um 24 % (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 21 % (Beurteilung durch Blinded Independent Central Review (BICR)) statistisch signifikant reduziert (PFS (Prüfarzt): HR [95 %-KI]: 0,76 [0,592; 0,981]; p = 0,0177 bzw. PFS (BICR): HR [95 %-KI]: 0,79 [0,597; 1,038]; p = 0,0450). Für das PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) zeigte sich ein Effekt von klinischer Relevanz. Bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm trat ein Progressionsereignis im Median nach 9,9 Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt; Beurteilung durch BICR) auf. Hingegen konnte ein Progressionsereignis für Patientinnen unter einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Median bereits nach 7,9

Monaten (Beurteilung durch Prüfarzt) bzw. 8,8 Monaten (Beurteilung durch BICR) beobachtet werden.

Progressionsfreies Überleben 2

Zusätzlich war unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auch das Risiko für eine Krankheitsprogression nach einer weiteren Antitumorthherapie, die auf die Studienbehandlung folgte, oder den Tod (PFS2, Beurteilung durch Prüfarzt) um 26 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,571; 0,970]; $p = 0,0287$). Bei Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnte für das Progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) im Median nach 24,6 Monaten ein Progressionsereignis beobachtet werden, unter einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel hingegen bereits nach 15,9 Monaten.

Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik

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

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ wurde mittels der Symptomskalen und Einzelsymptome der validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24) erhoben. Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ konnte für Patientinnen im Dostarlimab-Arm für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptomskala „Schmerzen“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,539; 0,929]; $p = 0,0118$). Während unter der Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Median eine erste klinisch relevante Verbesserung bereits nach 2,1 Monaten auftrat, wurde die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung im Kontrollarm erst nach 5,2 Monaten erreicht.

Neben der Symptomskala „Schmerzen“ (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) konnte für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Fazit: Morbidität

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

Für Patientinnen im Dostarlimab-Arm konnten statistisch signifikante Vorteile bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch Prüfarzt)“ und „Progressionsfreien

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Fazit: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse

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

Bezüglich der Gesamtraten „Unerwünschter Ereignisse“ wurden Nachteile zuungunsten des Dostarlimab-Arms für „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,049; 1,755]; $p = 0,0194$), „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,204; 2,487]; $p = 0,0027$) sowie „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,012; 2,567]; $p = 0,0420$) festgestellt. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhr im Median nach 3,5 Monaten das erste „Schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und nach 31,8 Monaten ein „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“. Für einen „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ wurde die mediane Ereigniszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Im Kontrollarm wurde das

erste „Schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)“ nach 4,2 Monaten beobachtet. Für die Gesamtraten „Schwerer unerwünschter Ereignisse“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ waren die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Für die Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ konnten statistisch signifikante Nachteile für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ (HR [95 %-KI]: 1,59 [1,157; 2,173]; $p = 0,0036$), „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ (HR [95 %-KI]: 1,49 [1,068; 2,086]; $p = 0,0171$), „Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,110; 3,956]; $p = 0,0196$) sowie „Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,060; 13,334]; $p = 0,0277$) festgestellt werden. Patientinnen im Dostarlimab-Arm erfuhren im Median nach 9,5 Monaten das erste „Immunvermittelte unerwünschte Ereignis jeglichen Schweregrads“ und nach 13,8 Monaten ein „Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≤ 2)“. Für „Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ wurde die mediane Ereigniszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Im Kontrollarm wurden für alle Gesamtraten „Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse“ die medianen Ereigniszeiten bis zum ersten Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

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

Häufige unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie

Die Analysen häufiger unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ergaben für „Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“, „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für den PT „Parästhesie“ (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,107; 0,819]; $p = 0,0128$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab.

Für die SOCs „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95 %-KI]: 1,40 [1,007; 1,938]; $p = 0,0440$), „Endokrine Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 2,48 [1,327; 4,622]; $p = 0,0032$), „Herzerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 1,83 [0,998; 3,348]; $p = 0,0473$) sowie die PTs „Ausschlag“ (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,042; 2,863]; $p = 0,0322$), „Makulopapulöser Ausschlag“ (HR [95 %-KI]: 4,03 [1,752; 9,256]; $p = 0,0004$), „Trockene Haut“ (HR [95 %-KI]: 2,58 [1,080; 6,153]; $p = 0,0270$), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,12 [1,041; 4,311]; $p = 0,0340$), „Kreatinin im Blut erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,009; 4,476]; $p = 0,0419$), „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 3,23 [1,392; 7,518]; $p = 0,0039$), „Pneumonie“ (HR [95 %-KI]: 5,36 [1,159; 24,772]; $p = 0,0167$), „Depression“ (HR [95 %-KI]: 2,87 [1,136; 7,233]; $p = 0,0195$), „Pollakisurie“ (HR [95 %-KI]: 9,82 [1,246; 77,452]; $p = 0,0081$), „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 2,40 [1,144; 5,026]; $p = 0,0168$) und

„Hypokalzämie“ (HR [95 %-KI]: 4,37 [0,944; 20,254]; $p = 0,0394$) konnte ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

Bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) wurden statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Dostarlimab für die SOC „Gefäßerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 2,95 [1,170; 7,442]; $p = 0,0161$) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 4,60 [1,754; 12,053]; $p = 0,0007$) sowie das PT „Amylase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 6,87 [0,866; 54,554]; $p = 0,0345$) festgestellt.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Dostarlimab für das SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 3,53 [1,427; 8,732]; $p = 0,0036$).

Für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Kategorie konnten sowohl für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads“ sowie für „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)“ statistisch signifikante Nachteile für die Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 2,40 [1,631; 3,518]; $p < 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 2,27 [1,501; 3,426]; $p < 0,0001$) sowie für die, ebenfalls in der Kategorie „Nicht-Hypersensitivität“ erfassten, Kategorien „Unerwünschte Hautreaktionen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,64 [1,804; 7,358]; $p = 0,0001$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 3,83 [1,664; 8,820]; $p = 0,0007$), „Endokrinopathien“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 4,01 [1,749; 9,205]; $p = 0,0004$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 5,19 [1,987; 13,541]; $p = 0,0002$), „Lebererkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: 3,17 [1,033; 9,205]; $p = 0,0331$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: 4,39 [0,947; 20,313]; $p = 0,0388$) und „Lungenerkrankungen“ (jeglicher Schweregrad: HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$; CTCAE-Grad ≤ 2 : HR [95 %-KI]: $> 999,99$ [0,000; NBB]; $p = 0,0360$) zuungunsten von Dostarlimab beobachtet werden.

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

Fazit: Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse sind insbesondere unter dem Aspekt zu beurteilen, dass es sich bei Dostarlimab um einen Immuncheckpoint-Inhibitor (siehe Modul 2) handelt. Die Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors erfolgte im Dostarlimab-Arm zusätzlich zu einer chemotherapeutischen Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zu deren alleiniger Gabe im Kontrollarm. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Gabe von Dostarlimab über einen deutlich längeren Zeitraum erfolgte als die Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel. Dadurch ist eine Erfassung von Nebenwirkungen im Dostarlimab-Arm mit zunehmender Beobachtungszeit wahrscheinlicher als im Kontrollarm. Es sind somit bedingt durch das

Studiendesign keine Vorteile bei den unerwünschten Ereignissen für den Dostarlimab-Arm zu erwarten.

Das Sicherheitsprofil von Dostarlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) zeigt sich als verträglich, handhabbar und konsistent mit bisherigen Erkenntnissen über Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind hauptsächlich immunbedingt. Moderate immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) sind oft mit besseren Ergebnissen verbunden, da sie auf eine Hochregulation des Immunsystems und eine positive Reaktion auf die Therapie hinweisen (⁵Schneider, et al., 2021). Wichtig ist, dass im Vergleich zu anderen etablierten Immuntherapien keine neuen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Dostarlimab festgestellt wurden. Bekannte Nebenwirkungen können gemäß den etablierten Richtlinien behandelt werden (⁵Schneider, et al., 2021). Die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) stellte fest, dass die Toxizität von Dostarlimab in der RUBY-Studie innerhalb des erwarteten und akzeptablen Rahmens lag (⁶Tempfer, et al., 2023). Hervorzuheben ist, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel nicht negativ auf die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgewirkt hat. Insgesamt zeichnet sich die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel durch ein erwartbares und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil aus. In der Gesamtschau ist für diese Endpunktkategorie für die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom stehen derzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Endometriumkarzinom empfiehlt eine nicht im AWG zugelassene Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel für alle Patientinnen unabhängig vom Biomarker-Status (⁷Leitlinienprogramm Onkologie, 2024). Im Zeitalter der biomarkergetriebenen, zielgerichteten Therapien hat sich die Landschaft jedoch stark verändert. In den vergangenen Monaten wurden ein Anti-PD-1- und ein Anti-PD-L1-Antikörper für dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome sowie zwei Anti-PD-1-Antikörper und eine Anti-PD-L1-PARPi-Kombinationstherapie für pMMR/MSS-Endometriumkarzinome zugelassen.

Mit der Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom wird diese Kombination von den Fachgesellschaften als neuer Therapiestandard benannt (⁸DGHO, 2024). Für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom besteht jedoch nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel steht den betroffenen Patientinnen nun, neben anderen neuzugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren eine weitere wirksame und gut handhabbare Therapie zur Verfügung. Dostarlimab

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

Mit der Studie 213361 (RUBY) liegt eine Studie der Evidenzstufe Ib vor. Aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studiendesigns ist sowohl auf Studienebene sowie auf Ebene aller Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Vergleich zu Carboplatin-Paclitaxel ergeben sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bedeutsame signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei einem erwartbaren und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

- Ein deutlicher und klinisch relevanter Überlebensvorteil von 7 Monaten, bei rezidivierendem Endometriumkarzinom sogar von 12 Monaten, zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom. Dieser ist insbesondere im Kontext des signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteils für Patientinnen im Dostarlimab-Arm in der Gesamtpopulation zu sehen, der eine beträchtliche Überlegenheit zum bisherigen Versorgungsstandard darstellt. So war im Dostarlimab-Arm das Risiko zu versterben für Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom um 21 %, für Patientinnen in der Gesamtpopulation um 24 %, verringert. Während Patientinnen unter einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel im Median nach 28,2 bzw. 27,0 Monate verstarben, überlebten sie im Dostarlimab-Arm im Median 44,6 bzw. 34,0 Monate.
- Zusätzlich war auch ein signifikanter Vorteil bezüglich des „Progressionsfreien Überlebens“ und „Progressionsfreien Überlebens 2“ zu beobachten. Unter einer Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel kann somit auch das Fortschreiten der Erkrankung und damit verbundene Folgetherapien maßgeblich verzögert bzw. vermieden werden.
- Insgesamt zeigte die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel das bereits bekannte Sicherheitsprofil der Substanz und der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten war, zeigten sich Effekte zuungunsten von Dostarlimab. Es konnten insbesondere Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen beobachtet werden, die den therapierenden Ärzten gut

bekannt und in der Regel gut handhabbar sind. Zugleich zeigte sich dadurch kein nachteiliger Effekt auf Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen. Die unerwünschten Ereignisse rechtfertigen deshalb keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Durch die Zulassungserweiterung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel auf die Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom steht nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS-Endometriumkarzinom eine weitere neue, innovative und effektive Therapieoption zur Verfügung. In der Gesamtschau ergibt sich für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel für die noch unbewertete Population der Patientinnen mit einem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem pMMR/MSS-Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2. 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.

3. Ellis LM; Bernstein DS; Voest EE; Berlin JD; Sargent D; Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014; 32(12): 1277-80.

4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. 2025.

5. Schneider BJ; Naidoo J; Santomaso BD; Lacchetti C; Adkins S; Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021; 39(36): 4073-126.

6. 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.

7. 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.

8. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dostarlimab veröffentlicht am 02.04.2024. 2024.

9. 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.

10. Wong SS; Wilczynski NL; Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94(4): 451-5.

11. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008; 13 Suppl 2: 19-21.

12. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.6). 2019.

13. Eisenhauer EA; Therasse P; Bogaerts J; Schwartz LH; Sargent D; Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45(2): 228-47.

14. Enzmann H; Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2013; 107(2): 120-8.

15. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Pressemitteilung DGHO und offener Briefwechsel dazu mit IQWiG. 2013; (25.08.2023).

16. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 7.0. 2023.

17. Osoba D; Aaronson N; Zee B; Sprangers M; te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997; 6(2): 103-8.

18. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) - Analysis for German Value Dossier (GVD) submission. 2022

19. Greiner W; Claes C; Busschbach JJ; von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005; 6(2): 124-30.

20. Aaronson NK; Ahmedzai S; Bergman B; Bullinger M; Cull A; Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85(5): 365-76.

21. Hjermstad MJ; Fossa SD; Bjordal K; Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995; 13(5): 1249-54.

22. Greimel E; Nordin A; Lanceley A; Creutzberg CL; van de Poll-Franse LV; Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). Eur J Cancer. 2011; 47(2): 183-90.

23. Stukan M; Zalewski K; Mardas M; Filarska D; Szajewski M; Kmiec A, et al. Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). Eur J Cancer Care (Engl). 2018; 27(1).

24. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.

25. EMA, European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.

26. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2023

27. WHO ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. CTIS2023-506551-23-00. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506551-23-00>.

28. WHO ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2019-001576-11-DE. A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer. 2019 [17.12.2024]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-DE>.

29. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced

Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [17.12.2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>.

30. EU-CTR. 2019-001576-11. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY) 2019 [17.12.2024]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11.

31. CTIS, Clinical Trials Information System. 2023-506551-23-00. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF DOSTARLIMAB (TSR-042) PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL VERSUS PLACEBO PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL IN PATIENTS WITH RECURRENT OR PRIMARY ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER (RUBY) 2024 [17.12.2024]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506551-23-00>.

32. GSK, GlaxoSmithKline. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Modul 4 2023 [17.12.2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7371/2023_12_18_Modul4A_Dostarlimab.pdf.

33. IQWiG, Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes 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.

34. IQWiG, Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG 2024 [17.12.2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7565/2024-06-20_Addendum-IQWiG_Dostarlimab_D-996.pdf.

35. 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.

36. GSK, GlaxoSmithKline. RUBY IA2 Clinical Study Report for Part I. 2024

37. Auranen A; Powell MA; Sukhin V; Landrum LM; Ronzino G; Buscema J, et al. Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Ther Adv Med Oncol*. 2024; 16: 17588359241277656.

38. 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.

39. Powell MA; Cibula D; O'Malley DM; Boere I; Shahin MS; Savarese A, et al. Efficacy and safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with dMMR/MSI-H primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Gynecol Oncol*. 2024; 192: 40-9.

40. Powell MA; Bjørge 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.

41. Valabrega G; Powell MA; Hietanen S; Miller EM; Novak Z; Holloway R, et al. Patient-reported outcomes in the subpopulation of patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2025.

42. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Protocol Dostarlimab - 213361. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). 2022 10.10.2023.

43. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), 2. Datenschnitt, Studienpopulation. 2024.

44. 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.

45. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 09/2020 2020 [17.12.2024]. Available from: <https://www.hikma.com/media/mnkjy3ml/spcde-paclitaxel-2159091-200907-clean.pdf>.

46. 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>.

47. 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>.

48. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Wirksamkeit. 2024.

49. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Sicherheit. 2024.

50. GSK, GlaxoSmithKline. Analysen für das Nutzendossier: 213361 (RUBY), Patientenberichtete Endpunkte (PRO). 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-110: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	17.12.2024	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Dostarlimab OR Jemperli	148
#2	tsr*042 OR wbp*285 OR 2022215*59*2	6
#3	#1 OR #2	149
#4	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1243
#5	endometr* AND (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)	5.032
#6	(uter* and lining) AND (cancer* OR tumor* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* OR adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	104
#7	#4 OR #5 OR #6	5.049
#8	#3 AND #7	66

Tabelle 4-111: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		embase.com
Datum der Suche		17.12.2024
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Dostarlimab or Jemperli	968
#2	'tsr-042' OR 'wbp-285' OR '2022215-59-2'	945
#3	#1 OR #2	978
#4	'endometrial cancer'/exp	72.551
#5	endometr* AND (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	130.614
#6	uter* and lining and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinom* or adenocarcinom* or sarcom* OR lesion*)	613
#7	#4 OR #5 OR #6	130.987
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.439.306
#9	#3 AND #7 AND #8	78

²² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-112: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
Datum der Suche		17.12.2024
Zeitsegment		-
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Dostarlimab [All Fields] OR Jemperli [All Fields]	165
#2	tsr-042 [All Fields] OR wbp-285 [All Fields] OR 2022215-59-2[All Fields]	168
#3	#1 OR #2	168
#4	Endometrial neoplasms [MeSH Terms]	27.695
#5	"endometr*" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	73.613
#6	"uter*" [All Fields] AND "lining" [All Fields] AND (("tumor*" [All Fields] OR "tumour*" [All Fields]) OR "carcinoma*" [All Fields] OR "adenocarcinoma*" [All Fields] OR "neoplas*" [All Fields] OR "sarcoma*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "lesion*" [All Fields] OR "malignan*" [All Fields])	378
#7	#4 OR #5 OR #6	73.758
#8	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.163.241
#9	#3 AND #7 AND #8	18

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

²³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	17.12.2024	
Eingabeoberfläche	Basic Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" OR "WBP-285" OR "202215-59-2"	123

Tabelle 4-114: Suchstrategie in ClinicalTrials.gov nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	17.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" OR "WBP-285" OR "202215-59-2"	83

Tabelle 4-115: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	17.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	"Dostarlimab" OR "TSR-042" OR "WBP-285" OR "202215-59-2"	21

Tabelle 4-116: Suchstrategie in CTIS nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	17.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Dostarlimab, TSR-042, WBP-285, 202215-59-2	32

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-117: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	A. Auranen, D. Black, V. Sukhin, S. Sharma, G. Ronzino, L. M. Landrum, et al. <i>SAFETY of DOSTARLIMAB in COMBINATION with CHEMOTHERAPY in PATIENTS with PRIMARY ADVANCED or RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER in A PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)</i> . International Journal of Gynecological Cancer. 2023;33:A23.	A8
2	D. Chase, L. Borge, R. L. Coleman, O. Zub, E. Miller, R. Angioli, et al. <i>QUALITY-ADJUSTED TIME WITHOUT SYMPTOMS of DISEASE or TOXICITY in PATIENTS with PRIMARY ADVANCED or RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER TREATED with DOSTARLIMAB PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL in the ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY TRIAL</i> . International Journal of Gynecological Cancer. 2023;33:A66-A67.	A8
3	E. S. Eutr. <i>Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study)</i> . https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002124-21-ES . 2022.	A2
4	L. Hanker, M. R. Mirza, R. L. Coleman, B. Slomovitz, G. Valabrega, E. Im, et al. <i>ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-RUBY: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> . Oncology Research and Treatment. 2020;43:122.	A8
5	F. Joly, I. L. Ray-Coquard, M. J. Rubio, X. Paoletti, A. J. Davis, E. Hudson, et al. <i>Randomized phase III trial in MMR deficient (MMRd) endometrial cancer (EC) patients comparing chemotherapy (CT) alone versus dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA study (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):TPS5630.	A2
6	Jprn jRCT. <i>Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY</i> . https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031240065 . 2024.	A2

7	E. Lokich, T. L. Jorgensen, D. Black, D. Cibula, L. Gilbert, A. Savarese, et al. <i>Time course of adverse events in primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in the ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/ RUBY trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16).	A8
8	C. Mathews, A. Koliadi, L. Gilbert, B. M. Slomovitz, F. Fruhauf, B. Buttin, et al. <i>Impact of investigator-assessed response on overall survival (OS) in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial</i> . Annals of Oncology. 2024;35:S558-S559.	A8
9	M. Mirza, D. Chase, B. Slomovitz, R. D. Christensen, Z. Novak, D. Black, et al. <i>Dostarlimab in combination with chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer: a placebo-controlled randomized phase 3 trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY) (LBA 11)</i> . Gynecologic Oncology. 2023;176:S43-S44.	A8
10	M. R. Mirza, D. Chase, B. M. Slomovitz, R. D. Christensen, Z. Novak, D. Black, et al. <i>VP2-2023: dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): a placebo (PBO)-controlled randomised phase III trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)</i> . Annals of Oncology. 2023;34(5):500-501.	A8
11	M. R. Mirza, R. L. Coleman, L. Hanker, B. Slomovitz, G. Valabrega, L. DeMars, et al. <i>820TiP ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-CTU-RUBY part 2: a phase III, randomized, double-blind, study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel followed by dostarlimab + niraparib versus placebo (PBO) + carboplatin-paclitaxel followed by PBO in recurrent or advanced endometrial cancer (EC)</i> . Annals of Oncology. 2021;32:S770-S771.	A8
12	M. R. Mirza, R. L. Coleman, L. Hanker, B. Slomovitz, G. Valabrega, E. Im, et al. <i>ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> . International Journal of Gynecological Cancer. 2020;30(SUPPL 4):A112.	A8
13	M. R. Mirza, R. L. Coleman, L. C. Hanker, B. M. Slomovitz, G. Valabrega, E. Im, et al. <i>ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: a phase III, randomized, doubleblind, multicenter study of dostarlimab + carboplatinpaclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15).	A8
14	M. R. Mirza, M. A. Powell, C. Lundgren, V. Sukhin, B. Pothuri, L. Gilbert, et al. <i>Patient-reported outcomes (PROs) in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) for patients (pts) treated with dostarlimab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP in the ENGOT-EN6/GOG3031/RUBY trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):5504.	A8
15	M. R. Mirza, S. Sharma, J. Herrstedt, M. S. Shahin, D. Cibula, E. Fleming, et al. <i>740MO Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial</i> . Annals of Oncology. 2023;34:S507.	A8
16	M. R. Mirza, S. Sharma, H. Roed, L. M. Landrum, L. Gilbert, M. A. Gold, et al. <i>Post hoc analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) by mechanism of mismatch repair (MMR) protein loss in patients with endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab plus chemotherapy in the RUBY trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16).	A8

17	Z. Novak, M. Gold, J. Herrstedt, S. Gill, A. Savarese, J. Diaz, et al. <i>MANAGEMENT OF IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH PRIMARY ADVANCED OR RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER: DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH CHEMOTHERAPY ALONE IN THE ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY TRIAL</i> . International Journal of Gynecological Cancer. 2023;33:A50-A51.	A8
18	M. Powell, A. Auranen, L. Willmott, L. Gilbert, D. Black, D. Cibula, et al. <i>Overall survival among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY Trial</i> . Gynecologic Oncology. 2024;190:S4-S5.	A8
19	M. A. Powell, A. Auranen, L. J. Willmott, L. Gilbert, D. Black, D. Cibula, et al. <i>37MO Dostarlimab plus chemotherapy in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the RUBY trial: overall survival (OS) by MMR status and molecular subgroups</i> . ESMO Open. 2024;9.	A8
20	M. A. Powell, S. Hietanen, R. L. Coleman, B. J. Monk, O. Zub, D. M. O'Malley, et al. <i>Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):5503.	A8
21	B. M. Slomovitz, N. Raaschou-Jensen, R. L. Coleman, L. Gilbert, M. A. Powell, D. Cibula, et al. <i>PFS2 and adjustment of overall survival (OS) for subsequent anticancer therapy in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) treated with dostarlimab plus chemotherapy or chemotherapy alone in the ENGOT-EN3-NSGO/GOG-3031/RUBY trial</i> . Annals of Oncology. 2023;34:S514-S515.	A8
22	G. Valabrega, M. A. Powell, S. Hietanen, E. M. Miller, Z. Novak, R. Holloway, et al. <i>Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial</i> . Annals of Oncology. 2023;34:S513-S514.	A8

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferanzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
WHO-ICTRP	123	121	2
ClinicalTrials.gov	83	82	1
EU-CTR	21	20	1
CTIS	32	31	1
Gesamt	259	254	5

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-118: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP				
1	CTIS2022-501316-34-00	Study aiming to assess the clinical impact of dostarlimab on occurrence of second primary cancer in patients with cured primary cancer. 2022	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501316-34-00	A1
2	CTIS2023-503428-24-00	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants with PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503428-24-00	A1
3	CTIS2023-504753-12-00	A Phase 3 study of belrestotug plus dostarlimab compared with placebo plus pembrolizumab in previously untreated PD L1 high NSCLC. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504753-12-00	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
4	CTIS2023-505298-34-00	Immunotherapy with dostarlimab for locally advanced or metastatic cancer (non-colorectal/non-endometrial) with tumor dMMR/MSI. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505298-34-00	A1
5	CTIS2023-505894-33-00	TSRO-Ph2, Dostarlimab +CT vs Pembro +CT, 1L H2H efficacy comparison in Metastatic NSCLC pts. PERLA. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505894-33-00	A1
6	CTIS2023-506102-39-00	Watch-and-wait strategy to initiate Dostarlimab-based Immunotherapy in localized deficient mismatch repair (dMMR) and/or microsatellite instability high (MSI-H) oEso-gastric junction and gastric adenocarcinoma: An open-label GERCOR phase II study. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506102-39-00	A1
7	CTIS2023-507475-21-00	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced NSCLC who Progressed on Prior Anti PD (L)1 Therapy and Chemotherapy (COSTAR LUNG). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507475-21-00	A1
8	CTIS2023-508583-30-00	Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Lurbinectedin and Dostarlimab treatment in patients with endometrial cancer after disease progression to a previous treatment with Platinum-based Chemotherapy. LiDer trial. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508583-30-00	A5
9	CTIS2023-509027-41-00	A study to investigate the safety and tolerability of dostarlimab in adult participants with chronic HBV infection on nucleos(t)ide analogue (NA) treatment. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509027-41-00	A1
10	CTIS2023-510004-49-00	DOVIPA, a phase II study evaluating efficacy and safety of DOstarlimab and oral Vitamin D3 with folinic acid, 5FU, Irinotecan plus oxalipaltin (mFOLFIRINOX) in non pretreated metastatic PAncreatic Cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510004-49-00	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
11	CTIS2023-510097-14-00	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510097-14-00	A2
12	CTIS2023-510268-11-00	Trial of dostarlimab (TSR-042) for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510268-11-00	A1
13	CTIS2024-510605-28-00	The FIRST (First-line ovarian cancer treatment with Niraparib plus TSR-042) Study. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510605-28-00	A1
14	CTIS2024-510772-20-00	FFCD 22024 - PREDIR-NEOREC - Neoadjuvant dostarlimab with short course radiotherapy in a watch-and-wait strategy for microsatellite unstable or mismatch repair-deficient locally advanced rectal cancer patients: a randomized phase II trial. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510772-20-00	A1
15	CTIS2024-511071-16-00	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Participants With Solid Tumours. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511071-16-00	A5
16	CTIS2024-511350-41-00	Phase 1/2 Study of Cobolimab plus Dostarlimab in Pediatric and Young Adult Participants with Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Tumors. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511350-41-00	A2
17	CTIS2024-513441-36-00	A Phase 2, open label, randomized study of neoadjuvant dostarlimab plus CAPEOX versus CAPEOX in participants with previously untreated T4N0 or Stage III MMRp/MSS colon cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513441-36-00	A2
18	CTIS2024-514855-13-00	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors (NIRADO). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514855-13-00	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
19	CTIS2024-516649-38-00	Randomized phase III trial on Niraparib-Dostarlimab vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO33). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516649-38-00	A1
20	CTIS2024-516779-33-00	Phase Ib/II non-randomized non-comparative two-cohort study of Niraparib. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516779-33-00	A5
21	CTIS2024-516782-36-00	An international multicentric randomized phase II evaluating dostarlimab in combination with niraparib versus niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy : ROCSAN study. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516782-36-00	A2
22	CTRI/2024/10/075244	Randomized, multicenter, double-blind, Phase 3 study investigating the safety and efficacy of dostarlimab plus belrestotug compared with pembrolizumab plus. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=107559	A2
23	EUCTR2017-003353-41-GB	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41	A1
24	EUCTR2019-001138-32-SE	Platform Study of belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
25	EUCTR2019-002662-12-FR	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy - ROCSAN. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	A2

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
26	EUCTR2019-004875-38-IT	The induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38	A1
27	EUCTR2020-000109-10-IT	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the DNA repair genes. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	A1
28	EUCTR2020-000146-33-IT	Trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	A1
29	EUCTR2020-002327-11-DE	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non squamous Non small Cell Lung Cancer. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	A1
30	EUCTR2020-002359-39-ES	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	A1
31	EUCTR2020-002359-39-GB	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	A1
32	EUCTR2020-002766-14-FR	Combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	A2
33	EUCTR2020-003433-37-DE	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti PD (L)1 Therapy and Chemotherapy. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
34	EUCTR2021-000615-23-FR	Study comparing the standard administration of immunotherapy (IO) versus the same agent administered each three months in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000615-23	A3
35	EUCTR2021-002124-21-ES	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21	A2
36	EUCTR2021-002124-21-FR	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21	A2
37	EUCTR2021-002124-21-IT	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study). 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21	A2
38	EUCTR2021-005115-32-NL	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Advanced/Metastatic NonSmallCell Lung Cancer. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32	A1
39	EUCTR2022-003289-18-DE	Phase 2 Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18	A1
40	EUCTR2022-003289-18-FR	Phase 2 Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18	A1
41	EUCTR2022-003289-18-IT	Phase 2 Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18	A1
42	JPRN-jRCT2011230016	Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer (AZUR-2). 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011230016	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
43	JPRN-jRCT2031210338	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210338	A5
44	JPRN-jRCT2031220077	Phase 1 First Time in Human (FTIH), Open Label Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220077	A5
45	JPRN-jRCT2031220656	A Phase 2 Study With Dostarlimab Monotherapy in Participants With Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer (AZUR-1). 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220656	A5
46	JPRN-jRCT2031230371	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants with PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230371	A5
47	JPRN-jRCT2031240065	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031240065	A2
48	JPRN-jRCT2041230056	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti- Programmed Death-ligand 1 (PD-[L]1) Therapy and Chemotherapy (COSTAR Lung). 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041230056	A1
49	JPRN-jRCT2041230133	A Phase 3 study of Dostarlimab as Sequential Therapy after Chemoradiation compared to placebo in adult participants with Locally Advanced Unresected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041230133	A1
50	JPRN-jRCT2051220100	Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with. 2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051220100	A1
51	JPRN-jRCT2051240051	A Phase 3 study of belrestotug plus dostarlimab compared with placebo plus pembrolizumab in previously untreated PD-L1 high NSCLC. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051240051	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
52	JPRN-jRCT2061230114	A study of dostarlimab in combination with carboplatin-paclitaxel in Japanese participants with primary advanced or recurrent endometrial cancer. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061230114	A5
53	KCT0008758	A three-arm randomized phase II study of Dostarlimab alone or with Bevacizumab versus nonplatinum chemotherapy in recurrent gynecological clear cell carcinoma. 2023	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=26378	A2
54	KCT0009277	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting. 2024	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=26755	A2
55	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. 2009	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379	A1
56	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors. 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715284	A5
57	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1). 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723955	A5
58	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250832	A5
59	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308942	A1
60	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651206	A2
61	NCT03680508	TSR-022 (anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (anti-PD-1 Antibody) in Patients with Liver Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680508	A1
62	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739710	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
63	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-Dostarlimab and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806049	A1
64	NCT03843359	A First Time in Human (FTIH) Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03843359	A5
65	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955471	A1
66	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04068753	A1
67	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04126200	A1
68	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) Vs. Combination of Tim-3 Inhibitor Cobolimab (TSR-022) and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139902	A1
69	NCT04165772	Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Solid Tumors. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165772	A5
70	NCT04274023	Study on TSR-042 in Advanced Clear Cell Sarcoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274023	A1
71	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313504	A1
72	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409002	A1
73	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04446351	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
74	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493060	A1
75	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Participants With Solid Tumors (SCOOP). 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544995	A5
76	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581824	A1
77	NCT04584255	Niraparib + Dostarlimab in BRCA Mutated Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584255	A1
78	NCT04655976	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Chemotherapy. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655976	A1
79	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04673448	A1
80	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679064	A1
81	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701307	A1
82	NCT04774419	Radiation and TSR-042 (Dostarlimab) in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04774419	A5
83	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04779151	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
84	NCT04837209	Radiation, Immunotherapy and PARP Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04837209	A1
85	NCT04895046	Maintenance Niraparib and Dostarlimab in Advanced Cholangiocarcinoma. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895046	A1
86	NCT04926324	A Safety Study Adding Niraparib and Dostarlimab to Radiation Therapy for Rectal Cancers. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926324	A1
87	NCT04940637	UNITO-001- Study in HRR/PDL1 Positive MPM/NSCLC. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04940637	A1
88	NCT04983745	Niraparib and Dostarlimab in HRD Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04983745	A5
89	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05060432	A5
90	NCT05065021	Using Genetic Profile to Determine the Treatment for Patients With Ovarian Cancer Who Previously Received a PARP-inhibitor. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05065021	A1
91	NCT05126342	Study to Estimate Efficacy of Combining Dostarlimab and Niraparib in Relapsed EOC After Treatment With PARPi. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05126342	A1
92	NCT05239546	Single Arm Study of Neoadjuvant Dostarlimab in Stage II and III Deficient Mismatch Repair Colon Cancers. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05239546	A1
93	NCT05277051	First-Time-in-Human Study of GSK4381562 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05277051	A5
94	NCT05405192	Dostarlimab in Chemoresistant Gestational Trophoblastic Neoplasia. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05405192	A1
95	NCT05526989	Study of the Combination Dostarlimab With Niraparib In Patients With Penile Carcinoma. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526989	A1
96	NCT05559879	Cabozantinib and Dostarlimab in Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05559879	A5
97	NCT05646082	Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Dostarlimab in Combination Antiretroviral Therapy (cART) Refractory HIV Associated Kaposi Sarcoma. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05646082	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
98	NCT05700721	Phase II Trial of the PARP Inhibitor Niraparib and PD-1 Inhibitor Dostarlimab in Patients With Advanced Cancers With Active Progressing Brain Metastases (STARLET). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05700721	A1
99	NCT05723562	A Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05723562	A1
100	NCT05728814	Dostarlimab in Patients With Recurrent or dMMR/MSI-H Endometrial Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05728814	A5
101	NCT05751629	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TSR-042, Bevacizumab, and Niraparib in Participants With Recurrent Ovarian Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05751629	A1
102	NCT05784012	Two-cohort Study of Niraparib and Dostarlimab Plus (Chemo)RadIotherapy in Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05784012	A1
103	NCT05819892	Phase I Trial Testing the Safety and Tolerability of Chemoradiation Followed by Chemotherapy + Dostarlimab for Stage IIIC, Node Positive, Endometrial Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05819892	A5
104	NCT05855200	Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855200	A1
105	NCT05855811	PREventing Second Cancers With DOSTARlimab. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05855811	A5
106	NCT05870761	Combination Niraparib and Dostarlimab Therapy for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05870761	A1
107	NCT06023862	A Three-arm Randomized Phase II Study of Dostarlimab Alone or With Bevacizumab Versus Nonplatinum Chemotherapy in Recurrent Gynecological Clear Cell Carcinoma: DOVE (APGOT-OV7/ENGOT-ov80 Study). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06023862	A2
108	NCT06059495	Watch-and-Wait Approach With Dostarlimab in Localized dMMR/MSI-H Gastric Cancer: GERCOR Phase II Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06059495	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
109	NCT06065462	Safety and Efficacy of Targeting PP2A in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using Dostarlimab and LB-100. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06065462	A1
110	NCT06238635	Dostarlimab and Cobolimab in Advanced Cervical Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06238635	A1
111	NCT06278857	SATELLITE Study (feasibility of sAfeTy Efficacy dostarLimab early-stage deficient endometrial cancer). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06278857	A5
112	NCT06317311	A Study of Dostarlimab in Combination With Carboplatin-paclitaxel in Japanese Participants With Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06317311	A5
113	NCT06333314	Dostarlimab for Locally Advanced or Metastatic Cancer (non-colorectal/non-endometrial) with Tumor DMMR/MSI. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06333314	A1
114	NCT06365970	Niraparib and Dostarlimab for Patients With MMR-D/MSI-H Colorectal Cancers. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06365970	A1
115	NCT06385548	Efficacy and Safety Study of Lurbinectedin and Dostarlimab in Cancer Patients: Protocol VHIO21001 - LiDer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06385548	A5
116	NCT06405230	Evaluation of Programmed Death Ligand 1 (PDL1) Response to Treatment in Patient-derived Organoids and Immune-marker Positron Emission Tomography (PET) Scanning in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06405230	A1
117	NCT06472076	A Study of Belrestotug Plus Dostarlimab Compared With Placebo Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Participants With Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) High Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06472076	A1
118	NCT06521567	A Study of Cobolimab Plus Dostarlimab in Pediatric and Young Adult Participants With Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06521567	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
119	NCT06567782	A Study of Neoadjuvant Dostarlimab Plus Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPEOX) Vs CAPEOX With Previously Untreated T4N0 or Stage III Mismatch Repair Proficient (MMRp)/Microsatellite Stable (MSS) Colon Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06567782	A1
120	NCT06640049	A Study of Dostarlimab in Participants With Untreated Locally Advanced Rectal Cancer in China. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06640049	A1
121	NCT06655818	Sub-study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Dostarlimab (GSK4057190) in Participants With RRMM. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06655818	A1
ClinicalTrials.gov				
1	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. 2010	https://clinicaltrials.gov/study/NC T01042379	A1
2	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NC T02715284	A5
3	NCT02723955	Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1). 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NC T02723955	A5
4	NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER). 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NC T02817633	A5
5	NCT03016338	Study of Niraparib and TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NC T03016338	A5
6	NCT03250832	Study of TSR-033 With an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) in Participants With Advanced Solid Tumors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NC T03250832	A5
7	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NC T03307785	A5
8	NCT03308942	Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NC T03308942	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
9	NCT03574779	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Novel Treatment Combinations in Participants With Ovarian Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03574779	A1
10	NCT03602859	A Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602859	A1
11	NCT03651206	Recurrent Ovarian CarcinoSarcoma Anti-pd-1 Niraparib. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651206	A2
12	NCT03654833	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654833	A1
13	NCT03680508	TSR-022 (anti-TIM-3 Antibody) and TSR-042 (anti-PD-1 Antibody) in Patients with Liver Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03680508	A1
14	NCT03739710	Platform Trial of Novel Regimens Versus Standard of Care (SoC) in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739710	A1
15	NCT03806049	Trial Comparing Niraparib-bevacizumab-Dostarlimab and Niraparib-bevacizumab to Standard of Care in Recurrent Ovarian Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03806049	A1
16	NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833479	A1
17	NCT03843359	A First Time in Human (FTIH) Study of GSK3745417 Administered to Participants With Advanced Solid Tumors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03843359	A5
18	NCT03955471	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Participants With Platinum Resistant Ovarian Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955471	A1
19	NCT03955978	TSR-042 in Addition to Standard of Care Definitive Radiation for Inoperable Endometrial Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955978	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
20	NCT04068753	Niraparib in Combination With Dostarlimab in Patients With Recurrent or Progressive Cervix Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068753	A1
21	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126200	A1
22	NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) Vs. Combination of Tim-3 Inhibitor Cobolimab (TSR-022) and PD-1 Inhibitor Dostarlimab (TSR-042) in Melanoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139902	A1
23	NCT04165772	Study of Induction PD-1 Blockade in Subjects With Locally Advanced Mismatch Repair Deficient Solid Tumors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165772	A5
24	NCT04274023	Study on TSR-042 in Advanced Clear Cell Sarcoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04274023	A1
25	NCT04313504	Study Evaluating the Efficacy of Niraparib and Dostarlimab (TSR-042) in Recurrent/Metastatic HNSCC. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313504	A1
26	NCT04409002	Niraparib + Dostarlimab + RT in Pancreatic Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04409002	A1
27	NCT04446351	Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04446351	A5
28	NCT04493060	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Germline or Somatic BRCA1/2 and PALB2 Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493060	A1
29	NCT04544995	Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Participants With Solid Tumors (SCOOP). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04544995	A5
30	NCT04581824	Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581824	A1
31	NCT04584255	Niraparib + Dostarlimab in BRCA Mutated Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04584255	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
32	NCT04655976	Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Chemotherapy. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655976	A1
33	NCT04673448	Niraparib and TSR-042 for the Treatment of BRCA-Mutated Unresectable or Metastatic Breast, Pancreas, Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04673448	A1
34	NCT04679064	Trial on Niraparib-TSR-042 (Dostarlimab) vs Physician's Choice CHEmotherapy in Recurrent, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Patients Not Candidate for Platinum Retreatment. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04679064	A1
35	NCT04681469	Induction and Maintenance Treatment With PARP Inhibitor and Immunotherapy in HPV-negative HNSCC. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04681469	A1
36	NCT04701307	Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701307	A1
37	NCT04774419	Radiation and TSR-042 (Dostarlimab) in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774419	A5
38	NCT04779151	Basket Trial Exploring the Efficacy and Safety of the Combination of Niraparib and Dostarlimab. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04779151	A5
39	NCT04817956	Improving Public Cancer Care by Implementing Precision Medicine in Norway. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817956	A5
40	NCT04837209	Radiation, Immunotherapy and PARP Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837209	A1
41	NCT04895046	Maintenance Niraparib and Dostarlimab in Advanced Cholangiocarcinoma. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895046	A1
42	NCT04926324	A Safety Study Adding Niraparib and Dostarlimab to Radiation Therapy for Rectal Cancers. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926324	A1
43	NCT04940637	UNITO-001- Study in HRR/PDL1 Positive MPM/NSCLC. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04940637	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
44	NCT04983745	Niraparib and Dostarlimab in HRD Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04983745	A5
45	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05060432	A5
46	NCT05065021	Using Genetic Profile to Determine the Treatment for Patients With Ovarian Cancer Who Previously Received a PARP-inhibitor. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065021	A1
47	NCT05126342	Study to Estimate Efficacy of Combining Dostarlimab and Niraparib in Relapsed EOC After Treatment With PARPi. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05126342	A1
48	NCT05201547	Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chemotherapy vs Dostarlimab in First Line. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05201547	A2
49	NCT05239546	Single Arm Study of Neoadjuvant Dostarlimab in Stage II and III Deficient Mismatch Repair Colon Cancers. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05239546	A1
50	NCT05277051	First-Time-in-Human Study of GSK4381562 in Participants With Advanced Solid Tumors. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277051	A5
51	NCT05405192	Dostarlimab in Chemoresistant Gestational Trophoblastic Neoplasia. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05405192	A1
52	NCT05526989	Study of the Combination Dostarlimab With Niraparib In Patients With Penile Carcinoma. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526989	A1
53	NCT05559879	Cabozantinib and Dostarlimab in Recurrent Gynecologic Carcinosarcoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559879	A5
54	NCT05565378	A Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565378	A1
55	NCT05646082	Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Dostarlimab in Combination Antiretroviral Therapy (cART) Refractory HIV Associated Kaposi Sarcoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646082	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
56	NCT05700721	Phase II Trial of the PARP Inhibitor Niraparib and PD-1 Inhibitor Dostarlimab in Patients With Advanced Cancers With Active Progressing Brain Metastases (STARLET). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05700721	A1
57	NCT05723562	A Study of Dostarlimab in Untreated dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05723562	A1
58	NCT05728814	Dostarlimab in Patients With Recurrent or dMMR/MSI-H Endometrial Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05728814	A5
59	NCT05751629	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TSR-042, Bevacizumab, and Niraparib in Participants With Recurrent Ovarian Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751629	A1
60	NCT05784012	Two-cohort Study of Niraparib and Dostarlimab Plus (Chemo)RadIotherapy in Locally-Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05784012	A1
61	NCT05819892	Phase I Trial Testing the Safety and Tolerability of Chemoradiation Followed by Chemotherapy + Dostarlimab for Stage IIIC, Node Positive, Endometrial Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819892	A5
62	NCT05855200	Study of Perioperative Dostarlimab in Participants With Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855200	A1
63	NCT05855811	PREventing Second Cancers With DOSTARlimab. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855811	A5
64	NCT05870761	Combination Niraparib and Dostarlimab Therapy for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05870761	A1
65	NCT05934214	EXploring Immune-related Adverse Events of Immune checkpoint Inhibitors Using Vigibase, the WHO Pharmacovigilance Database. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05934214	A5
66	NCT06023862	A Three-arm Randomized Phase II Study of Dostarlimab Alone or With Bevacizumab Versus Nonplatinum Chemotherapy in Recurrent Gynecological Clear Cell Carcinoma: DOVE (APGOT-OV7/ENGOT-ov80 Study). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023862	A2

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
67	NCT06059495	Watch-and-Wait Approach With Dostarlimab in Localized dMMR/MSI-H Gastric Cancer: GERCOR Phase II Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059495	A1
68	NCT06062420	A Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants With PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck- GALAXIES H&N-202. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420	A1
69	NCT06065462	Safety and Efficacy of Targeting PP2A in Ovarian Clear Cell Carcinoma Using Dostarlimab and LB-100. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065462	A1
70	NCT06238635	Dostarlimab and Cobolimab in Advanced Cervical Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238635	A1
71	NCT06256588	A Study of Dostarlimab vs Placebo After Chemoradiation in Adult Participants With Locally Advanced Unresected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06256588	A1
72	NCT06278857	SATELLITE Study (feasibility of early-stage deficient endometrial cancer). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06278857	A5
73	NCT06317311	A Study of Dostarlimab in Combination With Carboplatin-paclitaxel in Japanese Participants With Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06317311	A5
74	NCT06333314	Dostarlimab for Locally Advanced or Metastatic Cancer (non-colorectal/non-endometrial) with Tumor dMMR/MSI. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333314	A1
75	NCT06365970	Niraparib and Dostarlimab for Patients With MMR-D/MSI-H Colorectal Cancers. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06365970	A1
76	NCT06385548	Efficacy and Safety Study of Lurbinectedin and Dostarlimab in Cancer Patients: Protocol VHIO21001 - LiDer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385548	A5
77	NCT06405230	Evaluation of Programmed Death Ligand 1 (PDL1) Response to Treatment in Patient-derived Organoids and Immune-marker Positron Emission Tomography (PET) Scanning in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06405230	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
78	NCT06472076	A Study of Belrestotug Plus Dostarlimab Compared With Placebo Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Participants With Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) High Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472076	A1
79	NCT06521567	A Study of Cobolimab Plus Dostarlimab in Pediatric and Young Adult Participants With Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521567	A5
80	NCT06567782	A Study of Neoadjuvant Dostarlimab Plus Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPEOX) Vs CAPEOX With Previously Untreated T4N0 or Stage III Mismatch Repair Proficient (MMRp)/Microsatellite Stable (MSS) Colon Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06567782	A1
81	NCT06640049	A Study of Dostarlimab in Participants With Untreated Locally Advanced Rectal Cancer in China. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06640049	A1
82	NCT06655818	Sub-study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Dostarlimab (GSK4057190) in Participants With RRMM. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06655818	A1
EU-CTR				
1	2016-004368-21	Phase II study on TSR-042 in advanced clear cells sarcoma. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004368-21	A1
2	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41	A1
3	2018-000413-20	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Comparison of Platinum-Based Therapy with TSR-042 and Niraparib Versus Standard of Care Platinum-Based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Non-muc. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000413-20	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
4	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	A1
5	2018-002155-15	A randomized, open label, phase II trial of Anti-PD1, TSR-042, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002155-15	A1
6	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refra. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
7	2019-002662-12	A multicentric randomized phase II/III evaluating TSR-042 (anti-PD-1 mAb) in combination with Niraparib (parpi) versus Niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or rec. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002662-12	A1
8	2019-004875-38	The induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004875-38	A1
9	2020-000109-10	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma, positive fo. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000109-10	A1
10	2020-000146-33	Randomized phase III trial on Niraparib-TSR-042 (dostarlimab) vs physician's choice CHEmotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platin. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000146-33	A1
11	2020-002327-11	A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
12	2020-002359-39	A Phase 1, Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002359-39	A5
13	2020-002766-14	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002766-14	A2
14	2020-003433-37	A Randomized, Open-Label Phase 2/3 Study Comparing Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Hav. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37	A1
15	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35	A5
16	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29	A5
17	2021-002124-21	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGO. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002124-21	A2
18	2021-005115-32	A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Prog. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32	A1
19	2022-003289-18	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study with Dostarlimab Monotherapy in Participants with Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003289-18	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
20	2023-000183-65	Phase Ib/II non-randomized non-comparative two-cohort study of Niraparib and Dostarlimab plus (Chemo)Radiotherapy in Locally-Advanced head and Neck squamous cell carcinoma (RADIAN). 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000183-65	A1
CTIS				
1	2022-501316-34-00	PREDOSTAR - PREventing second cancers with DOSTARlimab - A multicenter, open-label, randomized phase II study aiming to assess the clinical impact of dostarlimab on occurrence of second primary cancer in patients with cured primary cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501316-34-00?lang=en	A5
2	2023-503265-27-00	A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Perioperative Dostarlimab Monotherapy versus Standard of Care in Participants with Untreated T4N0 or Stage III dMMR/MSI-H Resectable Colon Cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503265-27-00?lang=en	A1
3	2023-503428-24-00	A Phase 2, Randomized, Open-label, Platform Study Using a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants with Recurrent/Metastatic PD-L1 Positive Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503428-24-00?lang=en	A1
4	2023-504753-12-00	A randomized, multicenter, double-blind, Phase 3 study to investigate the safety and efficacy of belrestotug in combination with dostarlimab compared with placebo in combination with pembrolizumab in participants with previously untreated, locally advanced, unresectable or metastatic PD-L1 selected non small cell lung cancer (GALAXIES LUNG 301)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504753-12-00?lang=en	A1
5	2023-505057-40-00	A Phase 2, Randomized, Open-label, Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated, Locally Advanced/Metastatic, Programmed Death Ligand 1-Selected Non Small Cell Lung Cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505057-40-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
6	2023-505298-34-00	Pan-MSI-ACSE: Dostarlimab as first-line treatment for patients with dMMR/MSI (non-colorectal/non-endometrial) locally advanced or metastatic cancer: a randomized phase 2 trial (Cohort Pan-MSI-ACSE) with crossover in the standard arm at progression	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505298-34-00?lang=en	A1
7	2023-505894-33-00	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505894-33-00?lang=en	A1
8	2023-506102-39-00	Watch-and-wait strategy to initiate Dostarlimab-based Immunotherapy in localized deficient mismatch repair (dMMR) and/or microsatellite instability high (MSI-H) oEso-gastric junction and gastric adenocarcinoma: An open-label GERCOR phase II study	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506102-39-00?lang=en	A1
9	2023-506390-35-00	A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506390-35-00?lang=en	A5
10	2023-507475-21-00	A RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NONSMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI PD (L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507475-21-00?lang=en	A1
11	2023-507894-16-00	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway A multi-cohort phase 2 treatment clinical study investigating efficacy of approved drugs outside indication in patients with advanced cancer. IMPRESS-Norway	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507475-21-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
12	2023-508583-30-00	Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Lurbinectedin and Dostarlimab in Advanced/Recurrent Endometrial Cancer Patients with Disease Progression after Prior Therapy with Platinum-based Chemotherapy. LiDer trial	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508583-30-00?lang=en	A5
13	2023-508613-17-00	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 study to evaluate Dostarlimab as Sequential Therapy after Chemoradiation in Participants with Locally Advanced Unresected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508613-17-00?lang=en	A1
14	2023-507475-21-00	A study to investigate the safety and tolerability of dostarlimab in adult participants with chronic HBV infection on nucleos(t)ide analogue (NA) treatment	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509027-41-00?lang=en	A1
15	2023-509583-22-00	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study with Dostarlimab Monotherapy in Participants with Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509583-22-00?lang=en	A1
16	2023-510004-49-00	DOVIPA, a phase II study evaluating efficacy and safety of DOstarlimab and oral Vitamin D3 with folinic acid, 5FU, Irinotecan plus oxalipatin (mFOLFIRINOX) in non pretreated metastatic PAncreatic Cancer.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510004-49-00?lang=en	A1
17	2023-510097-14-00	Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510097-14-00?lang=en	A2
18	2023-510268-11-00	A randomized, open label, phase II trial of Anti-PD1, dostarlimab (TSR-042), as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemo-radiation	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510268-11-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
19	2024-510605-28-00	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 COMPARISON OF PLATINUM-BASED THERAPY WITH TSR-042 AND NIRAPARIB VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED THERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT OF STAGE III OR IV NONMUCINOUS EPITHELIAL OVARIAN CANCER	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510605-28-00?lang=en	A1
20	2024-510772-20-00	PRODIGE 90 - FFCD 2204 - PREDIR-NEOREC - Neoadjuvant dostarlimab with short course radiotherapy in a watch-and-wait strategy for microsatellite unstable or mismatch repair-deficient locally advanced rectal cancer patients: a randomized phase II trial	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510772-20-00?lang=en	A1
21	2024-511071-16-00	A Phase 1, Multicentre, Open-label, Dose-escalation and Cohort Expansion Study of Niraparib and Dostarlimab in Paediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumours	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511071-16-00?lang=en	A5
22	2024-511350-41-00	Phase 1/2 Dose Determination and Dose Expansion Study of Cobolimab in Combination with Dostarlimab in Pediatric and Young Adult Participants with Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Tumors (POPSTAR)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511350-41-00?lang=en	A5
23	2024-512227-36-00	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512227-36-00?lang=en	A5
24	2024-513441-36-00	A Phase 2, open label, randomized study of neoadjuvant dostarlimab plus CAPEOX versus CAPEOX in participants with previously untreated T4N0 or Stage III MMRp/ MSS colon cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513441-36-00?lang=en	A1
25	2024-513707-14-00	MOIO_Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with locally advanced or metastatic cancer in response after 6 months of standard IO	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513707-14-00?lang=en	A2

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
26	2024-514855-13-00	An open label phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of Niraparib and Dostarlimab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors (NIRADO)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514855-13-00?lang=en	A5
27	2024-515555-38-01	A Phase II, Open-Label, Single Arm, prospective, multicenter study of niraparib plus dostarlimab in patients with advanced non-small cell lung cancer and/or malignant pleural mesothelioma, and positive for PD-L1 expression and germline or somatic mutations in the HRR genes	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515555-38-01?lang=en	A1
28	2024-516649-38-00	Randomized phase III trial on Niraparib-Dostarlimab) vs physician's choice CHeMotherapy in recurrent, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer patients not candidate for platinum retreatment: NItCHE trial (MITO 33)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516649-38-00?lang=en	A1
29	2024-516779-33-00	Phase Ib/II non-randomized non-comparative two-cohort study of Niraparib and Dostarlimab plus (Chemo)Radiotherapy in Locally-Advanced head and Neck squamous cell carcinoma (RADIANT)	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516779-33-00?lang=en	A1
30	2024-516782-36-00	An international multicentric randomized phase II evaluating dostarlimab in combination with niraparib versus niraparib alone compared to chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent endometrial or ovarian carcinosarcoma after at least one line of chemotherapy : ROCSAN study	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516782-36-00?lang=en	A2
31	2024-516798-54-00	Induction and maintenance treatment with PARP inhibitor and immunotherapy in HPV-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). PRIME H&N study	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516798-54-00?lang=en	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 213361 (RUBY)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel bei • Patientinnen mit rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Gesamtpopulation) • Patientinnen mit dMMR/MSI-H und rezidivierendem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (dMMR/MSI-H-Population) Primäres Ziel: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der jeweiligen Population bezüglich: • Progressionsfreien Überlebens (PFS; Prüfarzt) für Gesamtpopulation und dMMR/MSI-H-Population • Gesamtüberleben (OS) für Gesamtpopulation Sekundäre Ziele: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der jeweiligen Population bezüglich: • Progressionsfreien Überlebens (PFS; BICR) • Objektiver Ansprechrates (ORR; BICR und Prüfarzt) • Dauer des Ansprechens (DOR; BICR und Prüfarzt) • Krankheitskontrollrate (DCR; BICR und Prüfarzt) • Progressionsfreien Überlebens 2 (PFS2) • Patientenberichteter Endpunkte (zu krankheitsspezifischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität) • Sicherheit und Verträglichkeit Hypothesen: <u>Hypothese 1 (H1):</u> Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das PFS gemäß RECIST v.1.1 (Prüfarzt) bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H und primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2). Hypothese 2 (H2): Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das PFS gemäß

²⁴ Die Studie 213361 (RUBY) ist eine 2-teilige RCT, deren beide Teile als unabhängige Studien betrachtet werden. Die Darstellungen in dieser Tabelle beziehen sich nur auf den für die Nutzenbewertung relevanten Part 1 der Studie 213361 (RUBY). Auf Inhalte, die nur Part 2 der Studie 213361 (RUBY) betreffen, wird nicht näher eingegangen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		RECIST v.1.1 (Prüfarzt) bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2). Hypothese 3 (H3): Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (Arm 1) verlängert das OS bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel gefolgt von Placebo (Arm 2).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, 2-teilig <u>Teil 1:</u> Randomisierung erfolgt 1:1 in folgende Behandlungsgruppen: <i>Arm 1:</i> Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel mit nachfolgender Behandlung mit Dostarlimab <i>Arm 2:</i> Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel mit nachfolgender Behandlung mit Placebo Stratifizierung der Randomisierung nach: • MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H oder pMMR/MSS) • Vorangegangener Beckenradiotherapie (ja oder nein) • Krankheitsstatus (primär FIGO-Stadium III, primär FIGO-Stadium IV, rezidivierend)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (Version 2.0, 11. November 2020): • Erweiterung der Studie um 213361 (RUBY) Part 2 • Änderung des primären Endpunkts PFS (Prüfarzt) in PFS (BICR) Amendment 2 (Version 3.0, 23. September 2021): • Überarbeitung des statistischen Designs von 213361 (RUBY) Part 1, um sowohl PFS als auch OS als duale primäre Endpunkte mit alpha-Splitting (einseitig 0,02 für PFS und einseitig 0,005 für OS) einzubeziehen, was auch ein alpha-Recycling von PFS zu OS ermöglicht • Änderung des ursprünglich geplanten Hochberg-Verfahrens zur Multiplizitätskontrolle der Hypothesentests für PFS zu einer hierarchischen Teststrategie für den primären Endpunkt PFS in der dMMR/MSI-H-Population, gefolgt von der Gesamtpopulation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		Amendment 3 (Version 4.0, 31. März 2022): • Änderung des primären Endpunkts PFS (BICR) zu PFS (Prüfarzt) → <i>wie im ursprünglichen Protokoll</i> • Änderung des primären Endpunkts PFS (BICR) zu einem sekundären Endpunkt - 213361 (RUBY) wurde ursprünglich mit PFS (Prüfarzt) als primärem Ziel konzipiert, das mit der 1. Protokolländerung (11. November 2020) in PFS (BICR) geändert wurde, um das Risiko einer Verzerrung im Zusammenhang mit einer möglichen Entblindung während der Covid-19-Pandemie zu verringern. - Das potentielle Risiko des Bias, das zu der anfänglichen Änderung des primären Ziels geführt hat, trat nicht ein, da lediglich 4 Patientinnen an einem Standort in den USA entblindet wurden. Der primäre Endpunkt wurde deshalb auf das ursprüngliche Design des PFS (Prüfarzt) zurückgesetzt. Amendment 4 (Version 5.0, 25. Januar 2023): • Amendment 4 wurde aufgrund von Rückmeldungen der Regulierungsbehörden zurückgezogen. Amendment 5 (Version 5.0, 31. März 2023): Diese Änderungen wurden nach Entblindung der Studie durchgeführt: • Eine administrative Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens wurde ergänzt. Die Grenzwerte für eine vorzeitige Beendigung der weiteren geplanten Analysen für die Hypothesenprüfungen des Gesamtüberlebens wurden entsprechend angepasst. • Spezifizierung, dass alle Analysen für die gesamte Population und die entsprechende dMMR/MSI-H- und pMMR/MSS-Population durchgeführt werden. - Für Part 1 waren einige Analysen auf der Grundlage der pMMR/MSS-Untergruppe zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS nicht vorgegeben, sondern wurden als post-hoc-Analysen durchgeführt. Die Änderungen wurden vorgenommen, um diese post-hoc-Analysen zu dokumentieren. Für künftige Analysen werden, sofern nicht anders angegeben, alle Analysen für die gesamte Population und die entsprechende dMMR/MSI-H- und pMMR/MSS-Population durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		- Zusätzliche Analysen (z. B. stratifizierter Logrank-Test, stratifiziertes Cox-Regressionsmodell) wurden für den Endpunkt PFS2 hinzugefügt. - Für Part 1 waren diese zusätzlichen Analysen für den Endpunkt PFS2 zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS nicht vorgegeben, sondern wurden als post-hoc-Analysen durchgeführt, um vergleichbare Ergebnisse für PFS2 zu erhalten. Die Änderungen wurden vorgenommen, um diese post-hoc-Analysen zu dokumentieren. Für folgende Analysen werden diese zusätzlichen Analysen des PFS2 ebenfalls durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1) Patientin, die mindestens 18 Jahre alt und in der Lage ist, die Studienverfahren zu verstehen, und die durch schriftliche Vorlage einer Einwilligungserklärung zustimmt, an der Studie teilzunehmen. 2) Die Patientin leidet an einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom. 3) Beim Screening muss eine ausreichend große Tumorgewebsprobe der Patientin für den MMR/MSI-Status-Test zur Verfügung stehen. <i>Hinweis: Die Qualität der Tumorgewebeprobe muss während des Screenings vom Zentrallabor bestätigt werden. Ohne Bestätigung durch das Zentrallabor sollten die Patientinnen nicht randomisiert werden.</i> 4) Bei der Patientin muss ein primäres Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV (siehe Einteilung der Stadien laut International Federation of Gynecology and Obstetrics) oder das erste Rezidiv des Endometriumkarzinoms mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Heilung durch Bestrahlungstherapie oder chirurgischen Eingriff oder eine Kombination davon vorliegen, und sie muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: a) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIA bis IIIC1 mit Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung laut RECIST v.1.1 basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Unbestimmte Läsionen oder Läsionen, die für postoperative Veränderungen stehen können, sollten per Biopsie untersucht und das Vorhandensein eines Tumors bestätigt werden. b) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIC1 mit Karzinosarkom, klarzellige, seröse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		oder gemischte Histologie (mit ≥ 10 % Karzinosarkom, klarzellige oder seröse Histologie), unabhängig vom Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung bei Untersuchung mithilfe von bildgebenden Verfahren. c) Die Patientin hat eine primäre Tumorerkrankung im Stadium IIIC2 oder Stadium IV, unabhängig vom Vorhandensein einer evaluierbaren oder messbaren Tumorerkrankung. d) Bei der Patientin tritt die Tumorerkrankung zum ersten Mal wieder auf, und sie hat zuvor noch keine systemische Antitumorthherapie erhalten. e) Die Patientin hat zuvor eine neoadjuvante/adjuvante systemische Antitumorthherapie erhalten; ≥ 6 Monate nach Abschluss trat der Tumor wieder auf oder das Fortschreiten der Erkrankung (PD, progression of disease) ein (erstes Rezidiv). <i>Hinweis: Patientinnen mit Sarkomen der Gebärmutter sind nicht zugelassen.</i> 5) Die Patientin hat einen ECOG-Performance-Score von 0 oder 1. 6) Die Patientin verfügt über eine adäquate Organfunktion, definiert als: a) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 Zellen/μl b) Thrombozyten ≥ 100.000 Zellen/μl c) Hämoglobin ≥ 9 g/dl oder $\geq 5,6$ mmol/l d) Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ONG) oder berechnete Kreatininclearance ≥ 50 ml/min mithilfe der Cockcroft-Gault-Gleichung für Patientinnen mit Kreatininspiegeln $> 1,5 \times$ ONG der Einrichtung e) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ONG und direktes Bilirubin $\leq 1 \times$ ONG f) Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase $\leq 2,5 \times$ ONG, sofern keine Lebermetastasen vorliegen; in diesem Fall muss der Wert bei $\leq 5 \times$ ONG liegen g) International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT) $\leq 1,5 \times$ ONG und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5 \times$ ONG. Patientinnen, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, müssen eine PT oder partielles Thromboplastin innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Anwendung von Antikoagulanzen haben. 7) Die von der Patientin angewandte Empfängnisverhütung sollte mit den lokal geltenden Vorschriften in Bezug auf Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		übereinstimmen. Eine Patientin kommt für die Teilnahme nur infrage, wenn sie nicht schwanger ist und nicht stillt, und wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: a) Bei der Patientin handelt es sich um eine Frau, die nicht gebärfähig ist, ODER b) Die Patientin ist eine gebärfähige Frau, und wendet während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Verhütungsmethode an. - Gebärfähige Frauen müssen innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen negativen hochsensiblen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum, gemäß lokalen Vorschriften) vorlegen. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden kann (z. B. bei einem mehrdeutigen Ergebnis), ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen muss die Patientin von der Teilnahme ausgeschlossen werden, wenn der Serum-Schwangerschaftstest positiv ausfällt. <i>Hinweis: Definition einer Nicht-Gebärfähigkeit, Gebärfähigkeit, Sicherheit der Verhütungsmethode sowie Anforderungen in Bezug auf Schwangerschaftstests ist dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i> <u>Ausschlusskriterien:</u> 1) Die Patientin hat eine neoadjuvante/adjuvante systemische Antitumorthérapie für die primäre Tumorerkrankung im Stadium III oder IV erhalten und: a) hatte kein Rezidiv oder PD vor der ersten Dosis in der Studie ODER b) hatte vor der ersten Dosis in der Studie innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Antitumorthérapie ein Rezidiv oder PD <i>Hinweis: Niedrigdosiertes Cisplatin zur Sensibilisierung bei der Bestrahlung oder Hormontherapien schließen die Patientinnen nicht von einer Teilnahme an der Studie aus.</i> 2) Die Patientin hatte > 1 Rezidiv des Endometriumkarzinoms.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		3) Die Patientin hat zuvor eine Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder antiprogrammierten Zelltod-Ligand 2-Inhibitor erhalten. 4) Die Patientin hat innerhalb von 21 Tagen oder eines Zeitraums, der weniger als der 5-fachen Halbwertszeit der jüngsten Therapie entspricht, vor Studientag 1 eine vorangehende Krebstherapie (Chemotherapie, gezielte Therapien, Hormontherapie, Radiotherapie oder Immuntherapie) erhalten, je nachdem, was kürzer ist. <i>Hinweis: Palliative Bestrahlungstherapie in einem kleinen Bereich ≥ 1 Woche vor Tag 1 der Studienbehandlung kann zugelassen werden.</i> 5) Die Patientin hat eine gleichzeitige bösartige Erkrankung, oder die Patientin hatte eine vorausgehende invasive bösartige Erkrankung nicht am Endometrium, bei der sie < 3 Jahre krankheitsfrei ist, oder sie hat in den letzten 3 Jahren für diese bösartige Erkrankung eine aktive Behandlung erhalten. Hautkrebs ausgenommen Melanom ist zugelassen. 6) Die Patientin hat bekannte unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem, meningeale Karzinomatose oder beides. <i>Hinweis: Die Patientinnen mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, vorausgesetzt sie sind stabil (ohne Nachweis eines PD durch bildgebende Verfahren [mithilfe der gleichen Bildmodalität für jede Beurteilung, entweder MRT oder CT-Scan] für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, und die neurologischen Symptome sind wieder auf Baseline-Stand), es gibt keinen Nachweis für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen, und sie haben für mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung keine Steroide angewendet.</i> <i>Meningeale Karzinomatose schließt eine Patientin unabhängig von der klinischen Stabilität von der Teilnahme an der Studie aus.</i> 7) Die Patientin hat eine bekannte Infektion mit HIV (HIV 1/2-Antikörper). 8) Die Patientin hat eine bekannte aktive Hepatitis B (z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. Hepatitis-C-Virus Ribonukleinsäure [qualitativ] wurde erkannt). 9) Die Patientin leidet an einer aktiven Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		eine systemische Behandlung erforderte. Eine Ersatztherapie gilt nicht als Form einer systemischen Therapie (z. B. Schilddrüsenhormon oder Insulin). 10) Die Patientin hat eine diagnostizierte Immunschwäche, oder sie erhält eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form einer systemischen Immunsuppressionstherapie in den 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. 11) Die Patientin hat sich nicht von einem zytotoxischen, therapieinduzierten UE erholt (d. h. Grad ≤ 1 oder zurück auf Baseline-Wert) oder hat innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine Transfusion von Blutprodukten (einschließlich Blutplättchen oder Erythrozyten) oder eine Verabreichung von koloniestimulierenden Faktoren (einschließlich des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors [G-CSF], Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors [GM-CSF] oder rekombinantem Erythropoetin) erhalten. <i>Hinweis: Patientinnen mit Neuropathie Grad ≤ 2, Alopezie Grad ≤ 2 oder Fatigue Grad ≤ 2 gelten als Ausnahme für dieses Kriterium und können sich für die Studie eignen.</i> 12) Die Patientin hat sich vor Beginn der Therapie nicht adäquat von UE oder Komplikationen eines größeren chirurgischen Eingriffs erholt. 13) Die Patientin hat eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile von Carboplatin, Paclitaxel oder Dostarlimab oder die sonstigen Bestandteile. 14) Die Patientin nimmt aktuell an einer Studie teil und erhält eine Studienbehandlung oder hat in den 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation an einer Studie für ein Prüfmedikament teilgenommen und eine Studienbehandlung erhalten oder ein Produkt in der Erprobung verwendet. 15) Die Patientin steht aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten Erkrankung, nicht-bösartigen systemischen Erkrankung oder aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert, unter einem hohen medizinischen Risiko. Spezifische Beispiele umfassen insbesondere aktive, nicht-infektiöse Pneumonitis, unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmie, kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 90 Tage), unkontrollierte Erkrankung mit größeren Krampfanfällen, instabile Rückenmarkskompression, Vena-cava-superior-Syndrom oder eine psychiatrische Erkrankung oder den Missbrauch einer Substanz, wodurch eine Kooperation zur Erfüllung der Anforderungen der Studie (einschließlich des Erhalts einer Einwilligungserklärung) nicht möglich wäre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		16) Die Patientin ist schwanger oder stillt oder erwartet, innerhalb der vorgesehenen Studiendauer schwanger zu werden, und zwar ab dem Screening-Besuch bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. 17) Die Patientin hat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, während der Studienbehandlung und bis zu 180 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung einen Lebendimpfstoff erhalten oder es ist geplant, dass die Patientin in diesen Zeiträumen einen Lebendimpfstoff erhält.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 108 Studienzentren in 19 Ländern weltweit durchgeführt: USA (49), Deutschland (8), Italien (8), Kanada (5), Niederlande (5), Dänemark (4), Norwegen (4), Finnland (3), Vereinigtes Königreich (3), Türkei (3), Schweden (3), Israel (3), Ukraine (2), Belgien (2), Polen (2), Ungarn (1), Tschechien (1), Belarus (1), Griechenland (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm 1: Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel:</u> Die Patientinnen erhalten Dostarlimab i. v. (500 mg) in Kombination mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen (Q3W) für 6 Zyklen, beginnend mit Zyklus 1 Tag 1 (Studientag 1); gefolgt von Dostarlimab i. v. (1000 mg) alle 6 Wochen (Q6W), beginnend mit Zyklus 7 Tag 1, für bis zu 3 Jahre oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung (PD), inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Entscheidung des Prüfarztes oder Tod. <u>Arm 2: Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel:</u> Die Patientinnen erhalten Placebo i. v. in Kombination mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) Q3W für 6 Zyklen, beginnend mit Zyklus 1 Tag 1 (Studientag 1), gefolgt von Placebo i. v. Q6W, beginnend mit Zyklus 7 Tag 1 für bis zu 3 Jahre oder bis PD, inakzeptable Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Entscheidung des Prüfarztes oder Tod. <i>Hinweis: Eine Fortsetzung der Behandlung mit Dostarlimab/Placebo i. v. über 3 Jahre hinaus kann nach Absprache zwischen dem Sponsor und dem Prüfarzt in Betracht gezogen werden.</i> Dostarlimab oder Placebo i. v. wird vor der Verabreichung von Carboplatin-Paclitaxel verabreicht. Es wird empfohlen, Paclitaxel vor Carboplatin zu verabreichen; Carboplatin kann

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		jedoch zuerst verabreicht werden, wenn dies die derzeitige institutionelle Praxis vor Ort ist. <u>Dosisanpassungen:</u> Dosisreduktionen von Dostarlimab oder Placebo sind nicht zulässig. Für Carboplatin und Paclitaxel waren Dosisreduzierungen im Falle von hämatologischer Toxizität, peripherer Neuropathie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen erlaubt. <i>Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i> <u>Behandlungsunterbrechungen:</u> Die Behandlung mit Dostarlimab oder Placebo kann aufgrund von Toxizität, v. a. bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irAE) Grad ≥ 3 sowie weiterer im Studienprotokoll aufgeführten irAE, unterbrochen oder abgebrochen werden. <i>Hinweis: Das Studienprotokoll enthält Richtlinien für die Modifikation von Dostarlimab oder Placebo zur Behandlung von spezifischen immunvermittelt unerwünschten Ereignissen (irAEs).</i> Sonstige Dosierungsunterbrechungen sind bei medizinischen/chirurgischen Ereignissen oder aus logistischen Gründen, die nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängen, zulässig (z. B. elektive Operationen, nicht verwandte medizinische Ereignisse, Urlaub der Patientinnen oder Ferien). Die Patientinnen sollten innerhalb von 3 Wochen nach der geplanten Unterbrechung wieder in die Studienbehandlung aufgenommen werden, sofern nicht anders mit dem Sponsor besprochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	Primäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS; Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) für die Gesamtpopulation und dMMR/MSI-H-Population • Gesamtüberleben (OS) für Gesamtpopulation Sekundäre Endpunkte (jeweils für die Gesamtpopulation): • PFS (BICR) • Objektive Ansprechrates (ORR; Prüfarzt + BICR) • Dauer des Ansprechens (DOR; Prüfarzt + BICR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Krankheitskontrollrate (DCR; Prüfarzt + BICR) • Krankheitsspezifische Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ EN24 (Modul für Endometriumkarzinome) • PFS2, definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Progression bei der ersten nachfolgenden Antitumorthérapie nach der Studienbehandlung oder bis zum Tod aus beliebigem Grund • Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit • Bewertung der Pharmakokinetik und Immunogenität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die infrage kommenden Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert. Für die Berechnung des Stichprobenumfangs werden die folgenden Annahmen zugrunde gelegt: • dMMR/MSI-Status-unabhängige Population (Gesamtpopulation): Hazard Ratio (HR) von 0,67; entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 10 Monaten in Arm 2 auf 15 Monate in Arm 1 • dMMR/MSI-H-Population: HR von 0,50; entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 10 Monaten in Arm 2 auf 20 Monate in Arm 1 • Verteilung der Patientinnen nach MMR/MSI-Status: 25% mit dMMR/MSI-H und 75% mit pMMR/MSS • Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1 • Alpha=0,02 (1-seitig) • Power=~89% für den Test von H1 • Aufnahme von Patientinnen in die Studie über einen Zeitraum von 22 Monaten • Annahme einer jährlichen Dropout-Rate von 5% • Exponentialverteilung des PFS Mit den oben genannten Annahmen und einem gruppensequentiellen Log-Rank-Testdesign mit 2 geplanten Analysen: 1 Interimsanalyse (IA) mit ~84,6 % Information und 1 finale Analyse (FA), basierend auf einer Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) Alpha-Spending Funktion ist eine Gesamtstichprobengröße von 470 Patientinnen geplant, von denen ~118 Patientinnen voraussichtlich dMMR/MSI-H sein werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		Um die natürliche Verteilung von dMMR/MSI-H (25 %) und pMMR/MSS (75 %) in der Gesamtpopulation der Endometriumkarzinome in dieser Studie beizubehalten, wird die Anzahl der Patientinnen mit dMMR/MSI-H und pMMR/MSS Endometriumkarzinomen auf etwa 120 bzw. 350 begrenzt. Darüber hinaus wird die Gesamtzahl der Patientinnen mit Karzinosarkom auf 50 (ca. 10 %) begrenzt, um eine Überrepräsentation dieser Patientenpopulation zu vermeiden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zur Prüfung der Hypothese H1 (PFS in der dMMR/MSI-H-Population), wurde eine Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population mit etwa 77 Ereignissen (entspricht ~84,6 % Information) und eine finale Analyse mit 91 Ereignissen geplant. Die Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population basiert auf dem Datenstichtag 28. September 2022, als 66 PFS-Ereignisse in der dMMR/MSI-H-Population beobachtet wurden. Auf Grundlage der tatsächlich beobachteten Anzahl von PFS-Ereignissen wurde die Abbruchgrenze für diese Interimsanalyse auf einen p-Wert von 0,00630 angepasst. Auf Grundlage der positiven Testergebnisse für das PFS in der dMMR/MSI-H-Population (H1) und auch für das PFS in der Gesamtpopulation (H2) bei der Interimsanalyse des PFS in der dMMR/MSI-H-Population, war eine Interimsanalyse zur Prüfung der Hypothese H3 (OS in der Gesamtpopulation) bei etwa 170 Ereignissen und eine finale Analyse bei 321 Ereignissen geplant. Die Interimsanalyse des OS in der Gesamtpopulation erfolgte schließlich zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimsanalyse des PFS für die dMMR/MSI-H-Population, bis zu diesem Zeitpunkt wurden 165 Todesfälle beobachtet. Auf Grundlage der tatsächlich beobachteten Anzahl von Todesfällen wurde die Abbruchgrenze für diese Interimsanalyse mit einem p-Wert von 0,00177 angepasst.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte verblindet unter Verwendung eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS).

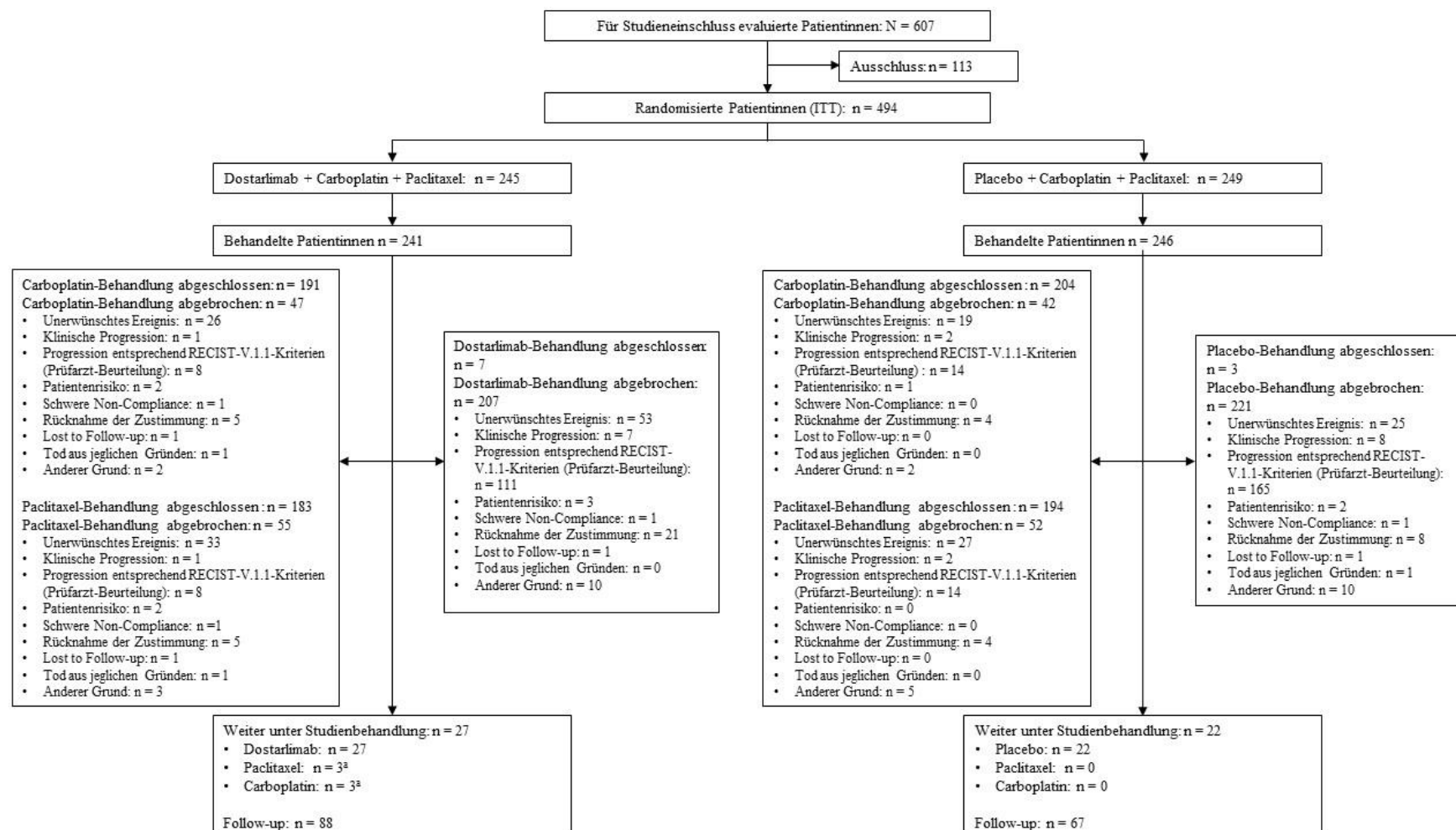
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung nach: • MMR/MSI-Status (dMMR/MSI-H oder pMMR/MSS) • Vorangegangener Beckenradiotherapie (ja oder nein) • Krankheitsstatus (primär FIGO-Stadium III, primär FIGO-Stadium IV, rezidivierend)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral mittels eines IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Studienpersonal hat die klinischen Stratifizierungsfaktoren in das elektronische Datenerfassungssystem eingegeben. Die Randomisierung wurde schließlich durch ein IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patientinnen, der Prüfarzt, das Studienpersonal, Studienteam des Sponsors sowie die Repräsentanten des Sponsors waren vom Zeitpunkt der Randomisierung an bis zum Schließen der Datenbank verblindet. War es notwendig einzelne Personen zu entblinden (z. B. bei Notfallentblindung), wurden Verfahren angewandt, die sicherstellten, dass alle anderen Mitarbeiter verblindet blieben. Eine Entblindung war nur aus wichtigen medizinischen Gründen, die vom Prüfarzt festgelegt wurden, und im Falle von bestimmten nicht-dringenden medizinischen Ereignissen durch den Prüfarzt oder entsprechend ausgewähltes Personal erlaubt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verblindete Studienbehandlung war identisch bezüglich Volumen, Aussehen, Verpackung, Kennzeichnung und Verabreichungszeitpunkt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen umfassen zusammenfassende Statistiken, einschließlich Anzahl und Prozentsatz für kategoriale Variablen und Anzahl der Patientinnen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen. Analysen der Zeit bis zu einem Ereignis werden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Gegebenenfalls werden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle angegeben. Weitere Einzelheiten sind dem statistischen Analyseplan der Studie zu entnehmen. Primäre Zielkriterien: Für die primären Wirksamkeitsendpunkte PFS, der durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wird, und OS wird die Verteilung mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, wobei die Randomisierungsstrata (MMR/MSI-Status [dMMR/MSI-H oder pMMR/MSS], vorangegangene externe Beckenbestrahlung [ja oder nein] und Krankheitsstatus primär FIGO-Stadium III oder primär FIGO-Stadium IV oder rezidivierend)) berücksichtigt werden. Das mediane PFS und OS werden zusammen mit den 95 %-Konfidenzintervallen nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die stratifizierte Cox-Regression wird zur Schätzung der HR des PFS und OS zusammen mit dem Konfidenzintervall in Verbindung mit dem Signifikanzniveau für die Hypothesenprüfung verwendet. Für 213361 (RUBY) Part 1 werden grafische Ansätze verwendet, um eine starke Kontrolle der Multiplizität bei Mehrfachtests zu ermöglichen. Die Family-wise Error Rate für diese Studie ist mit 2,5 % (einseitig) stark kontrolliert. <i>Hinweis: Einzelheiten zu den Regeln für die Behauptung, dass das Hauptziel der Studie erreicht wurde, sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i> Sekundäre Zielkriterien: Zu den sekundären Wirksamkeitsparametern gehören PFS (nach BICR gemäß RECIST v.1.1), ORR (BICR + Prüfarzt gemäß

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
		RECIST v.1.1), DOR (BICR + Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1), DCR (BICR + Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1), PFS2 und Patienten-berichtete Endpunkte (PROs)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Basierend auf der ITT-Population wurden für die primären Endpunkte PFS (Prüfarzt) und OS folgende explorative Subgruppenanalysen durchgeführt: • Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) • Ethnie (kaukasisch; andere) • Geografische Region (Nord Amerika; Europa; Westeuropa; Osteuropa) • Histologie (endometrioides Karzinom; andere) • Krankheitsstatus zur Baseline (primär FIGO-Stadium III; primär FIGO-Stadium IV; rezidivierend) • MMR/MSI-Status zur Baseline (dMMR/MSI-H; pMMR/MSS) • Vorangegangene externe Beckenradiotherapie (ja; nein) • Patientinnen mit „keiner Erkrankung“ zur Baseline Weitere Subgruppenanalysen wurden für PFS für Patientinnen mit Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen zur Baseline durchgeführt. Post-hoc-Subgruppenanalysen wurden für die pMMR/MSS-Population durchgeführt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (Prüfarzt) durchgeführt (auf der Grundlage der ITT-Population, der dMMR/MSI-H-Population und der pMMR/MSS-Population (post-hoc)). <i>Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</i> Ebenfalls wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, OS, ORR, DCR, DOR oder PFS2 für die dMMR/MSI-H- und pMMR/MSS-Populationen durchgeführt, um Unterschiede der MMR/MSI-Klassifizierung gemäß eCRF (mit Source Verification) im Vergleich zu MMR/MSI-Klassifizierung bei Randomisierung zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 213361 (RUBY) ²⁴
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm 1 (Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel):</u> a) N = 245 b) N = 241 c) N = 245 <u>Arm 2 (Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel):</u> a) N = 249 b) N = 246 c) N = 249
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studieneinschluss der ersten Patientin:</u> 7. August 2019 <u>Studieneinschluss der letzten Patientin:</u> Teil 1 der Studie: 23. Februar 2021 Daten der Studienberichte: 7. März 2023 (1. Datenschnitt am 28. September 2022) 19. Januar 2024 (2. Datenschnitt am 22. September 2023)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



- a Drei Studienteilnehmer haben die Behandlung mit Paclitaxel/Carboplatin vor dem Datenschnitt am 28. September 2023 beendet. Diese wurden jedoch zu der Kategorie "Weiter unter Studienbehandlung" gezählt, da es nicht möglich war, die Daten zum Ende der Behandlung mit Paclitaxel/Carboplatin für diese drei Teilnehmer bei dieser Analyse auf dem SDTM (Study Data Tabulation Model) abzubilden.

Abbildung 4-165: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie RUBY Teil1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 213361 (RUBY)

Studie: 213361 (RUBY)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interims Analysis Clinical Study Report – 213361 (RUBY) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde über ein interaktives Web Response-System (IWRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 213361 (RUBY) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Study 213361 (RUBY) handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Ebenfalls verblindet waren das Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotential der Studie 213361 (RUBY) wird deshalb als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt, BICR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war in der Studie 213361 (RUBY) als Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer bildgebend ermittelten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache ohne vorherige Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat) definiert. Das „Progressionsfreie Überleben“ wurde dabei sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein

BICR beurteilt. Die Beurteilung erfolgte dabei anhand der nach RECIST Version 1.1 definierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und sowohl durch Prüfarzt als auch durch das BICR anhand objektiver Kriterien beurteilt. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde auf Basis der pMMR-ITT-Population analysiert. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitszustand/Krankheitssymptomatik mittels EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ wurden mittels der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der pMMR-ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 konnte lediglich für das Item „Sexuelle/Vaginale Probleme“ zur Baseline eine Rücklaufquote von weniger als 70 % festgestellt werden. Fragen, die zu diesem Item gehören, mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline wurde jedoch die gesamte pMMR-ITT-Population als Grundgesamtheit verwendet – unabhängig, ob sie sexuell aktiv waren oder nicht. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline nicht berücksichtigt. Dagegen wurde für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte die erwartete Rücklaufquote nur basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für diese Erhebungszeitpunkte dementsprechend berücksichtigt. Die erhobenen Daten können dementsprechend als aussagekräftig und bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde somit ebenfalls adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Krankheitssymptomatik“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfärzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 operationalisiert und doppelblind erhoben. Die in die Studie 213361 (RUBY) eingeschlossenen Patientinnen füllten die Fragebögen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten selbstständig aus. Die Analysen erfolgten auf Basis der pMMR-ITT-Population. Die erwartbaren Rücklaufquoten lagen für den EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen durchgängig über 70 % der jeweils auswertbaren Population. Für den EORTC QLQ-EN24 konnte lediglich für das Item „Sexueller Genuss“ eine Rücklaufquote zur Baseline von weniger als 70 % festgestellt werden. Fragen, die zu diesem Item gehörten, mussten nur von Patientinnen beantwortet werden, die ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung innerhalb der vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline wurde jedoch die gesamte pMMR-ITT-Population als Grundgesamtheit verwendet – unabhängig, ob die Patientinnen sexuell aktiv waren oder nicht. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für die Berechnung der Rücklaufquote zur Baseline nicht berücksichtigt. Dagegen wurde für alle nachfolgenden Erhebungszeitpunkte die erwartete Rücklaufquote nur basierend auf den Patientinnen berechnet, die in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv waren. Die Bedingung für die Beantwortung der betreffenden Fragen wurde für diese Erhebungszeitpunkte dementsprechend berücksichtigt. Die erhobenen Daten können insgesamt als aussagekräftig und

bewertungsrelevant eingestuft werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patientinnen, Prüfarzte, Studienteam des Sponsors und die jeweiligen Repräsentanten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte zur „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurden basierend auf der Erhebung unerwünschter Ereignisse, immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und infusionsbedingter unerwünschter Ereignisse doppelblind erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis der pMMR-SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. Für die Endpunkte zur „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches hohes Verzerrungspotential. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird für die Endpunkte als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
