

Dostarlimab

(Endometriumkarzinom, pMMR)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-24

Version: 1.0

Stand: 13.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2008

DOI: 10.60584/A25-24

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dostarlimab (Endometriumkarzinom, pMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2025

Interne Projektnummer

A25-24

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-24>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom, pMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-24>.

Schlagwörter

Dostarlimab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Dostarlimab, Carboplatin, Paclitaxel, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Christiane Balg
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Torben Lütkehermölle
- Katrin Nink
- Anne-Kathrin Petri
- Katherine Rascher
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dostarlimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dostarlimab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR). Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) waren bereits Gegenstand der vorangegangenen Nutzenbewertung von Dostarlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet [1,2].

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.....	I.5
Tabelle 3: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.....	I.8
Tabelle 5: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dostarlimab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) im Vergleich mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung ^b von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (11.02.2025) am 25.02.2025 angepasst.

Im vorliegenden Dossier benennt der pU Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als Vergleichstherapie und weicht folglich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die Therapie im Vergleichsarm der vom pU eingeschlossenen Studie RUBY entspricht nicht der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RUBY

Bei der Studie RUBY handelt es sich um eine noch laufende 2-teilige randomisierte, doppelblinde Studie, wobei Teil 1 und Teil 2 der Studie unabhängig voneinander durchgeführt werden. In Teil 1 wird Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel verglichen. In Teil 2 der Studie wird im Interventionsarm zusätzlich Niraparib verabreicht.

Eingeschlossen in die Studie RUBY wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (International Federation of Gynecology and Obstetrics[FIGO]-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies. Bei Patientinnen im rezidierten Stadium musste es sich um das 1. Rezidiv handeln. Die Patientinnen durften bisher keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben.

In der Studie RUBY wurden insgesamt 494 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 245) oder mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 249) zugeteilt. Die Patientinnen wurden unabhängig vom Mismatch-Repair / Mikrosatellitenstabilitäts-Status in die Studie eingeschlossen. Die vom pU in Modul 4 A dargestellte Teilpopulation der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR umfasst insgesamt 376 Patientinnen, davon 192 im Interventionsarm und 184 im Vergleichsarm.

Primäre Endpunkte der Studie RUBY waren das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation mit dMMR / MSI-H-Status sowie das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population mit dMMR / MSI-H-Status.

Kein Daten zum Vergleich von Dostarlimab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In den Vergleichsarm der Studie RUBY eingeschlossene Patientinnen erhielten dagegen eine Behandlung mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Damit umfasst die Studie RUBY keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beantwortet nicht die vorliegende Fragestellung. Die Studie RUBY ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Tabelle 3: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung ^b von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (im Folgenden Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel) im Vergleich mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung ^b von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (11.02.2025) am 25.02.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. In seinem Dossier zieht der pU die im Rahmen der Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die für eine systemische Therapie infrage kommen, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 22.12.2023 heran [1,4]. Für diese Fragestellung bestand die damalige zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.

Im vorliegenden Dossier weicht der pU folglich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dostarlimab (Stand zum 17.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Dostarlimab (letzte Suche am 17.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dostarlimab (letzte Suche am 17.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dostarlimab (letzte Suche am 17.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dostarlimab (letzte Suche am 27.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die RCT RUBY [5] identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie RUBY entspricht nicht der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie RUBY

Bei der Studie RUBY handelt es sich um eine noch laufende 2-teilige randomisierte, doppelblinde Studie, wobei Teil 1 und Teil 2 der Studie unabhängig voneinander durchgeführt werden. In Teil 1 wird Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel verglichen. In Teil 2 der Studie wird im Interventionsarm zusätzlich Niraparib verabreicht.

Eingeschlossen in die Studie RUBY wurden erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (International Federation of Gynecology and Obstetrics[FIGO]-Stadium III bzw. IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, deren Erkrankung eine geringe Heilungschance durch eine Bestrahlung und / oder eine Operation allein oder in Kombination aufwies. Bei Patientinnen im rezidierten Stadium musste es sich um das 1. Rezidiv handeln.

Die Patientinnen durften bisher keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Im rezidivierten Stadium durften die Patientinnen 1 neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie für die Primärerkrankung erhalten haben, solange das Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss dieser Behandlung aufgetreten ist.

Es gab keine Einschränkungen bezüglich vorheriger Hormontherapien. Der Einschluss in die Studie war auf Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt.

In der Studie RUBY wurden insgesamt 494 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 245) oder mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 249) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der Mismatch-Repair / Mikrosatellitenstabilitäts-Status (dMMR / MSI-H vs. pMMR / Mikrosatellitenstabilität), das Krankheitsstadium zu Studienbeginn (primär FIGO-Stadium III vs. primär FIGO-Stadium IV vs. rezidivierend) und eine vorherige externe Beckenbestrahlung (ja vs. nein). In der Studie RUBY wurden Patientinnen unabhängig vom Mismatch-Repair / Mikrosatellitenstabilitäts-Status eingeschlossen. Die vom pU in Modul 4 A dargestellte Teilpopulation der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR umfasst insgesamt 376 Patientinnen, davon 192 im Interventionsarm und 184 im Vergleichsarm.

Primäre Endpunkte der Studie RUBY waren das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation mit dMMR / MSI-H-Status sowie das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population mit dMMR / MSI-H-Status.

Keine Daten zum Vergleich von Dostarlimab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In den Vergleichsarm der Studie RUBY eingeschlossene Patientinnen erhielten dagegen eine Behandlung mit Placebo + Carboplatin + Paclitaxel. Damit umfasst die Studie RUBY keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beantwortet nicht die vorliegende Fragestellung. Die Studie RUBY ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung ^b von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-143>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom); Addendum zum Projekt A23-143 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 24.06.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-59>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-226 [unveröffentlicht]. 2023.
5. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 2023; 388(23): 2145-2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Dostarlimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
dostarlimab OR TSR-042 OR GSK4057190 [other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
dostarlimab* OR TSR-042 OR TSR042 OR (TSR-042) OR GSK4057190 OR GSK-4057190 OR (GSK-4057190)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
dostarlimab, TSR-042, TSR042, GSK4057190, GSK-4057190 [contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen– Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.... II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IHC	Immunhistochemie
KOF	Körperoberfläche
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGO	Society of Gynecologic Oncology
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Krankheitsbild des Endometriumkarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Dostarlimab [1]. Demnach besteht die Zielpopulation des erweiterten Anwendungsgebiets aus erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt (Erstlinienbehandlung).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) geht davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben oder zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientengruppe mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom aus Patientinnen im Stadium III oder IV besteht.

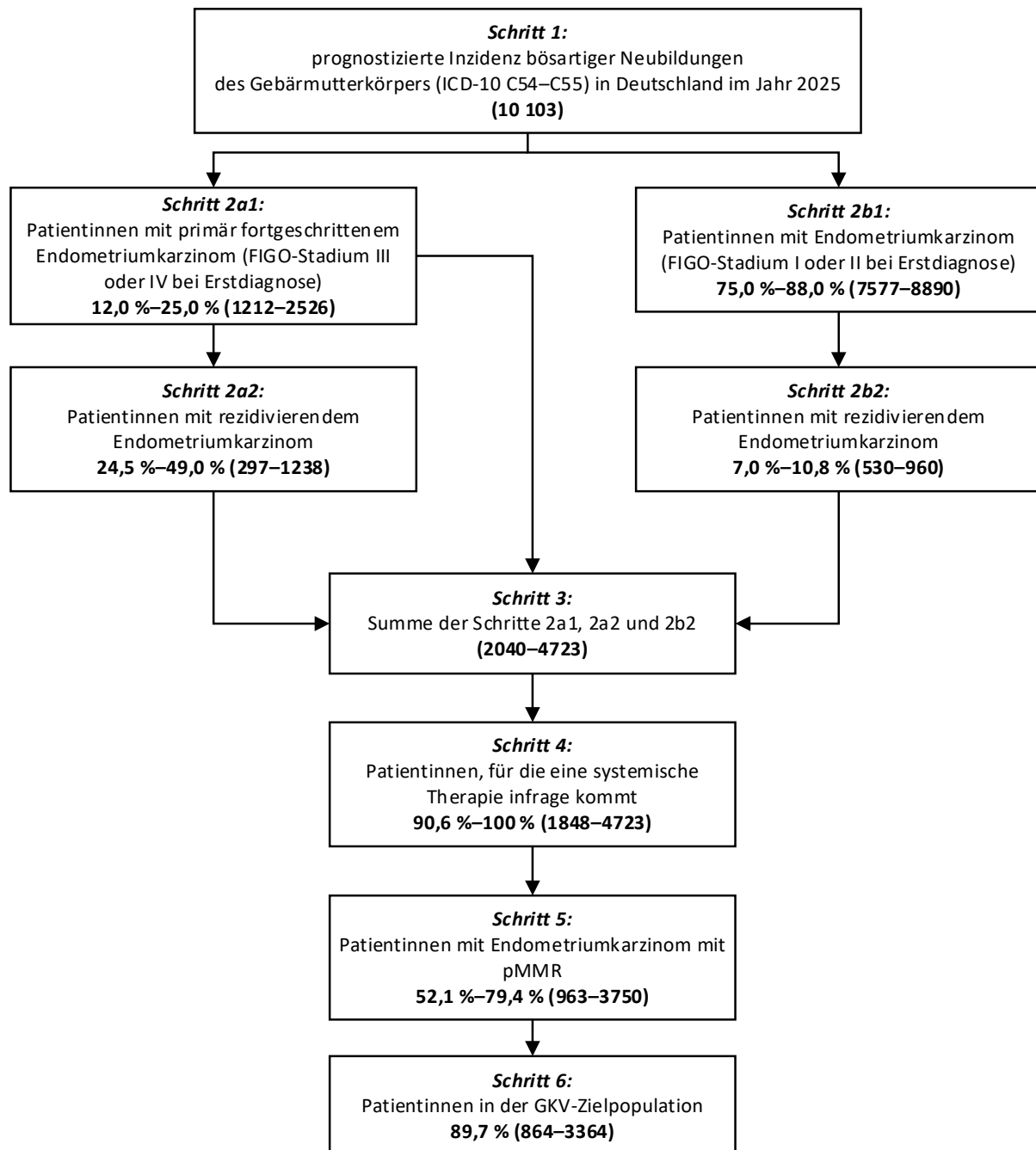
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht aufgrund der limitierten Effektivität von Chemotherapeutika als Monotherapie für die heterogene Patientenpopulation mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapien.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54–C55) in Deutschland im Jahr 2025

Der pU zieht die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] heran. Dort entnimmt er die Fallzahlen der Inzidenz bösartiger Neubildungen

des Gebärmutterkörpers in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C54.- und C55 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Der pU berechnet anhand der obigen Fallzahlen zur Inzidenz und des vom Statistischen Bundesamt fortgeschriebenen Bevölkerungsstands erwachsener Frauen der Jahre 2018 bis 2022 [3] die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2018 bis 2022. Anschließend extrapoliert er die rohen Inzidenzraten der Jahre 2018 bis 2022 mittels linearer Regression auf das Jahr 2025. Die Inzidenz für das Jahr 2025 wird vom pU durch Multiplikation der für das Jahr 2025 prognostizierten rohen Inzidenzrate von 28,1 pro 100 000 Personen mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl für Frauen ermittelt [4]. Der pU zieht dazu den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 angegebenen Bevölkerungsstand für erwachsene Frauen von 36 000 700 Personen heran. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [4].

Somit prognostiziert er für das Jahr 2025 eine Anzahl von 10 103 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Schritt 2a1: Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III oder IV bei Erstdiagnose)

Der pU operationalisiert das primär fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Karzinom im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bei Primärdiagnose.

Für die Verteilung der Stadien des Endometriumkarzinoms bei Diagnose zieht der pU Daten mehrerer Publikationen heran [5-11], denen er für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV Anteilswerte zwischen 12,0 % und 25,0 % entnimmt.

Der Wert für die untere Grenze lässt sich der vom pU angeführten Publikation von Luzarraga Aznar et al. [11] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der 658 Patientinnen mit Endometriumkarzinom (FIGO Stadium I bis IVB; FIGO 2009) zwischen 1994 und 2022 eine primäre chirurgische Behandlung in einem Krankenhaus in Barcelona erhielten und ein vollständiges molekulares Profil aufwiesen, untersucht wurden. Der pU entnimmt der Studie einen Anteilswert von 12,0 % für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV.

Der Wert für die obere Grenze lässt sich anhand der Publikation „Krebs in Deutschland“ für 2019/2020 des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [5] und den darin ausgewiesenen Angaben zur Verteilung der Stadien der ICD-10-Diagnosecodes C54.- und C55 ermitteln. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 25,0 % für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV).

Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 1212 bis 2526 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

Schritt 2a2: Patientinnen mit Rezidiv im Krankheitsverlauf

Zur Ermittlung der Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium aufzeigt (FIGO-Stadium III oder IV) und im Krankheitsverlauf rezidiert, zieht der pU 4 Publikationen heran [6-8,12] und weist eine Anteilsspanne von 24,5 % bis 49,0 % aus.

Der Wert für die untere Grenze lässt sich anhand der vom pU angeführten Studie von Legge et al. [8] ermitteln. Bei der Studie handelt es sich um eine Analyse von 1503 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zwischen 2004 und 2017 an der Abteilung für gynäkologische Onkologie in einem von drei tertiären Krankenhäusern des katholischen Universitätsnetzwerks in Italien behandelt wurden und für die vollständige klinische, pathologische und Nachbeobachtungsdaten vorlagen. Die Patientinnen hatten eine primäre chirurgische Behandlung mit oder ohne adjuvante Therapie erhalten, und ihre Nachbeobachtungsdaten wurden mit einem medianen Follow-up von 34 Monaten erfasst. Anhand der Patientinnen, die sich initial in Stadium III oder IV befunden hatten und der Anzahl der Patientinnen, die davon ein Rezidiv erlitten haben ermittelt der pU einen Anteilswert von 24,5 % für Patientinnen mit einem Rezidiv, die zuvor in Stadium III oder IV erstdiagnostiziert wurden.

Für die obere Grenze zieht der pU 2 Publikationen heran: Bei der Quelle von Imboden et al. [7] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der 594 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus 1 Klinikum in Schweden und 1 Klinikum in der Schweiz in den Jahren 2004 bis 2015 in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Publikation von Siegenthaler et al. [12] aus dem Jahr 2022 bezieht sich grundlegend auf dasselbe Patientenkollektiv, betrachtet jedoch ausschließlich diejenigen Patientinnen, deren Tumor rezidiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Die Fallzahlen zur Erstdiagnose und zum Rezidiv sind den beiden Publikationen jeweils getrennt für die Stadien zu entnehmen. Der pU ermittelt anhand dessen einen Mittelwert von 49,0 % für Patientinnen mit einem Rezidiv, die zuvor im FIGO-Stadium III oder IV erstdiagnostiziert wurden. Der Mittelwert ist gewichtet anhand der Anzahl der Patientinnen mit einem Tumor im Stadium III bzw. IV bei Diagnose.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (24,5 % und 49,0 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 2a1. Daraus ergeben sich 297 bis 1238 Patientinnen mit einem rezidivierenden Endometriumkarzinom.

Schritt 2b1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Der pU verweist bei der Ermittlung des Anteilswertes für Tumoren mit FIGO-Stadium I oder II auf die Publikationen aus Schritt 2a1 [5-11] und gibt einen Anteilswert in Höhe von 75,0 % für die untere Grenze (RKI [5]) und einen Anteilswert von 88,0 % (Luzarraga Aznar et al. [11]) für die obere Grenze an.

Bezogen auf die Patientinnen in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 7577 bis 8890 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I oder II bei Erstdiagnose.

Schritt 2b2: Patientinnen mit Rezidiv im Krankheitsverlauf

Zur Ermittlung der Anteilswerte von Patientinnen mit Primärdiagnose im FIGO-Stadium I oder II, bei denen im Krankheitsverlauf ein Rezidiv auftritt, zieht der pU 5 Publikationen [6-8,12,13] heran und bildet eine Spanne der Anteilswerte.

Die Untergrenze lässt sich der Publikation von Jeppesen et al. [13] entnehmen. In der kohortenbasierten retrospektiven Studie wurde eine Anzahl von 2612 neu diagnostizierte Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im frühen Stadium (Stadium I oder II) mit einer Resektion (mit oder ohne adjuvante Therapie) zwischen den Jahren 2005 und 2009 eingeschlossen. Die Daten stammen aus der Dänischen Gynäkologischen Krebsdatenbank. Innerhalb eines 3-jährigen Follow-up-Zeitraums entwickelten 7,0 % der Patientinnen ein Rezidiv.

Für die Obergrenze werden die beiden bereits in Schritt 2a2 beschriebenen Publikationen Imboden et al. [7] und Siegenthaler et al. [12] herangezogen. Die Fallzahlen zur Erstdiagnose und zum Rezidiv sind den beiden Publikationen jeweils getrennt für die Stadien zu entnehmen. Der pU ermittelt anhand dessen einen Mittelwert von 10,8 % für Patientinnen mit einem Rezidiv, die zuvor im FIGO-Stadium I oder II erstdiagnostiziert wurden. Der Mittelwert ist gewichtet anhand der Anzahl der Patientinnen mit einem Tumor im Stadium I bzw. II bei Diagnose.

Anschließend multipliziert der pU diese Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 2b1. Daraus ergeben sich 530 bis 960 Patientinnen mit einem rezidivierendem Endometriumkarzinom, die bei Erstdiagnose im Stadium I oder II waren.

Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a1, 2a2 und 2b2

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 2a1, 2a2 und 2b2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2040 bis 4723 Patientinnen für Schritt 3.

Schritt 4: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, setzt der pU Anteilswerte zwischen 90,6 % und 100 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Parker et al. aus dem Jahr 2020 [14] heran. Dabei handelt es sich um eine Auswertung einer US-amerikanischen Umfrage u. a. zum Praxisverhalten bei der Behandlung des endometrioiden Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Auswertung basiert auf Daten von 187 Rückläufen (12 %) der insgesamt 1531 befragten Mitglieder der Society of Gynecologic Oncology (SGO). Den Angaben entnimmt der pU, dass für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom 90,6 % der Rückläufe ein Schema bevorzugen, das eine Chemotherapie beinhaltet.

Für die obere Grenze nimmt der pU an, dass eine systemische Therapie für alle (100 %) Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom infrage kommen kann.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich somit eine Anzahl von 1848 bis 4723 Patientinnen mit einem primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR

Der pU zitiert insgesamt 7 Quellen [7,9,10,12,15-17], mithilfe derer er für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR Anteilswerte zwischen 52,1 % und 79,4 % bestimmt.

Für die untere Grenze kann der Anteilswert anhand einer Publikation von Fountzilas et al. [17] ermittelt werden. Im Zeitraum von 1990 bis 2012 wurden 167 Patientinnen mit nicht metastasiertem Endometriumkarzinom (Stadium I bis III) eingeschlossen, die sich einer Behandlung in Abteilungen der Hellenic Cooperative Oncology Group unterzogen. Ein Anteil von 47,9 % der Tumoren wies ein Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) auf. Anschließend ermittelt der pU über einen Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und dem genannten Anteilswert für dMMR) einen Anteilswert für Endometriumkarzinome mit pMMR von 52,1 %.

Für die obere Grenze lässt sich der Anteilswert der vom pU angeführten Publikation von Pauly et al. [10] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine Studie, die 213 Patientinnen mit Endometriumkarzinom untersucht hat, die zwischen den Jahren 2014 und 2018 an den Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 79,4 % für Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 ergeben sich somit 963 bis 3750 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit pMMR.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,7 % [3,18] ermittelt der pU eine Anzahl von 864 bis 3364 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Einzelne Herleitungsschritte sind mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt liegt die Spanne in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, wobei der Berechnung der Obergrenze ein Maximalansatz zugrunde liegt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz bösartiger Neubildungen des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2025

Wie vom pU selbst angegeben, handelt es sich bei der Ausgangsbasis nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54.1), sondern übergreifend um Daten der ICD-Codes C54.- und C55 gemäß ICD-10 (C54.-: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C55: Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet).

Zu Schritt 2a1 bzw. 2b1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III oder IV bzw. I oder II bei Erstdiagnose

Der pU schließt für die Berechnung der Anteilswerte diejenigen Patientinnen aus der Grundgesamtheit aus, für die in den Quellen zur unteren bzw. oberen Grenze [5,11] keine Angaben zum Stadium verfügbar sind. Somit wird implizit davon ausgegangen, dass der Anteil der Patientinnen mit Stadium III oder IV (Schritt 2a1) bzw. Stadium I oder II (Schritt 2b1) bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum Stadium. Es besteht Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft.

Zu Schritt 2a2 und Schritt 2b2: Patientinnen mit Rezidiv im Krankheitsverlauf

Die aus den vom pU herangezogenen Publikationen von Imboden et al. [7], Siegenthaler et al. [12] und Legge et al. [8] ermittelten Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert unter anderem aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen aus lediglich wenigen Krankenhäusern.

Zu Schritt 4: Patientinnen, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (90,6 %) der unteren Grenze, basierend auf der Publikation von Parker et al. [14], ist aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: Die Repräsentativität der Daten ist u. a. in Anbetracht der niedrigen Rücklaufquote (12 %)

unklar. Zudem bezog sich die Umfrage ausschließlich auf Behandlungen bei Patientinnen mit Tumoren im Stadium IIIA bis IVB. Der Anteilswert ist nicht vollständig auf die Patientengruppe aus Schritt 3 übertragbar, da sie auch Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im früheren Stadium (I oder II) und anschließendem Rezidiv (siehe Schritt 2b2) umfasst. Des Weiteren wurde mit der herangezogenen Umfrage [14] lediglich das bevorzugte Behandlungsschema der Ärztinnen und Ärzte erhoben. Es ist fraglich, ob der dadurch ermittelte Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, die diese Behandlung erhalten.

Der pU geht für die obere Grenze davon aus, dass alle (100 %) in Schritt 3 berücksichtigten Patientinnen eine systemische Therapie erhalten können. Hierbei handelt es sich um einen Maximalansatz, der auch Patientinnen umfasst, für die lokale Therapieoptionen und keine systemischen Therapien infrage kommen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die vorliegende zu betrachtende Patientenpopulation mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), für die eine systemische Therapie infrage kommt, steht 1 früheres Verfahren aus dem Jahr 2024 zu Durvalumab (989 bis 1811 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation) zur Verfügung [19].

Im Vergleich zu diesem Verfahren sind die neu berechneten Patientenzahlen (864 bis 3364) in der unteren Grenze vergleichbar, liegen jedoch in der oberen Grenze deutlich höher. Die höhere obere Grenze ist insbesondere auf den höheren Anteilswert von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in Stadium III oder IV (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 2a1) zurückzuführen, sowie auf die Annahme des pU, dass 100 % der Patientinnen aus Schritt 3 für eine systemische Therapie infrage kommen (siehe Abschnitt II 1.3.2, Schritt 4).

Die damals hergeleiteten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation waren aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten verbunden [19] unter anderem durch:

- Zugrundelegung einer Inzidenz, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst
- keine adäquate Ermittlung der Verteilung der FIGO-Stadien
- unklare Repräsentativität der Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen
- Gleichsetzung eines Anteilswerts an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit Chemotherapie bevorzugen, mit dem Anteil der Patientinnen, die diese Behandlung erhalten

Die jetzige Herleitung der Zielpopulation greift einige dieser Kritikpunkte auf, z. B. indem eine adäquatere Methodik zur Verteilung der FIGO-Stadien ausgewählt wird.

Es bleiben jedoch in dem vorliegenden Verfahren einzelne der bereits im vorherigen Verfahren [19] thematisierten Aspekte, wie z. B. die Eingrenzung auf eine Inzidenz, die nur das Endometriumkarzinom umfasst, weiterhin unberücksichtigt.

Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation – auch aufgrund der Verwendung von Anteilsspannen in den einzelnen Herleitungsschritten und der damit besseren Abbildung der Unsicherheiten – in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Anhand der Daten der ZfKD-Datenbank [2] zur Inzidenz der ICD-Codes C54.- und C55 und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl für Frauen [4], extrapoliert der pU mittels einer linearen Regression (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) die rohen Inzidenzraten auf die Jahre 2026 bis 2030. Auf Basis der mittels der prognostizierten rohen Inzidenzraten und des vorausberechneten Bevölkerungsstands ermittelten Fallzahlen der Inzidenz geht der pU von einem leicht abnehmenden Trend für die Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bis zum Jahr 2030 aus (Fallzahlen der Inzidenz von 10 103 im Jahr 2025 auf 8881 im Jahr 2030).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen– Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt; Erstlinienbehandlung ^b	864–3364	Trotz Unsicherheiten in einzelnen Herleitungsschritten liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angabe des pU b. In dieser Indikation geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen zur Behandlung der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben sowie zur Behandlung des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Olaparib

Im Dossier finden sich keine Angaben zu den Kosten der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die nach Einreichung des Dossiers durch den pU (11.02.2025) am 25.02.2025 angepasst wurde. Die vom pU im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegten Angaben zu den Kosten von Carboplatin + Paclitaxel werden im Folgenden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapie nicht die neu benannte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Für die zu bewertende Therapie (Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von einer Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie) liefert der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU für Dostarlimab decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr. Die Angaben des pU für Carboplatin und Paclitaxel entsprechen den Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Dostarlimab [1] zu der entsprechenden Zulassungsstudie (RUBY). Der pU macht für das 1. Behandlungsjahr differenzierte Angaben zu der Kombinationstherapie und der anschließenden Monotherapie mit Dostarlimab. In der Kombinationsphase geht er sowohl für Dostarlimab als auch für Carboplatin und Paclitaxel von 1 Behandlung alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen aus. Im Anschluss an die ersten 6 Zyklen legt der pU 1 Gabe von Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen zugrunde. Die Verabreichung von Dostarlimab wird laut Fachinformation [1] bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU für die Kombinationstherapie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel decken sich mit den Angaben der Fachinformation (u. a. Abschnitt 5.1) von Dostarlimab [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr.

Demnach wird Dostarlimab in den ersten 6 Zyklen in einer Dosierung von 500 mg pro Behandlungstag gegeben. Nach den 6 Zyklen wird Dostarlimab in einer Dosierung von 1000 mg pro Behandlungstag als Monotherapie gegeben.

Carboplatin wird mit einer Dosierung von Area under the Curve (AUC) 5 mg/ml/min pro Gabe und Paclitaxel mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe verabreicht. Dies entspricht den Angaben im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Dostarlimab [1] zu der entsprechenden Zulassungsstudie (RUBY). Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der AUC zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren [20] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen [21] eine GFR von 95,90 ml/min. Anhand dieser berechnet der pU für Carboplatin eine Dosis von 604,5 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben. Die Dosierung von Paclitaxel richtet sich nach der KOF. Dazu legt der pU die DuBois-Formel [22] zugrunde sowie entsprechende Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [23].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dostarlimab, Carboplatin und Paclitaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Dostarlimab setzt der pU Kosten für die Bestimmung des dMMR- / hoher Mikrosatelliteninstabilität(MSI-H)-Mutationsstatus mittels einer validierten Untersuchungsmethode (beispielsweise Immunhistochemie [IHC] [1]) an. Da Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nun unabhängig vom dMMR / MSSI-H-Status eingesetzt wird, sind die Kosten für die Bestimmung des MMR-Status nicht anzusetzen.

Darüber hinaus fallen gemäß Fachinformation von Carboplatin [24] Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie berücksichtigt der pU für Paclitaxel Kosten für die Prämedikation.

Für die zu bewertende Therapie setzt der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 1. Quartal 2025)

an [25]. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung der Gesamtdauer pro Tag für die Behandlung mit Kombinationstherapien auch abweichende Kosten anfallen können. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Infusionstherapie im Rahmen der Erhaltungstherapie mit Dostarlimab (1. sowie 2. Behandlungsjahr) sind nachvollziehbar.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 84 931,75 € und je Folgejahr Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 75 745,33 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können im 1. Behandlungsjahr abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für die Folgejahre plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Darüber hinaus ist zu beachten, dass wegen der begrenzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) nach dem 3. Behandlungsjahr keine weiteren Kosten anfallen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Dostarlimab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab als Monotherapie	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt; Erstlinienbehandlung	1. Jahr: 82 066,36 je Folgejahr: 74 803,12	1. Jahr: 495,39 je Folgejahr: 72,21	1. Jahr: 2370,00 je Folgejahr: 870,00	1. Jahr: 84 931,75 je Folgejahr: 75 745,33	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können im 1. Behandlungsjahr abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Darüber hinaus fallen nach dem 3. Behandlungsjahr keine weiteren Kosten an.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Durvalumab + Olaparib	erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR, für die eine systemische Therapie infrage kommt; Erstlinienbehandlung	Keine Angabe				Der pU liefert hierzu in Modul 3 A keine Angabe. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte durch den G-BA erst nach Einreichung des Dossiers.
a. Angaben des pU						
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine genaue Spezifizierung und Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich ist. Er diskutiert Kontraindikationen von Dostarlimab, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Dostarlimab haben könnten. Laut pU kann die zu bewertende Kombinationstherapie sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. GlaxoSmithKline. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 01.2025 [Zugriff: 24.01.2025]. URL: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55; Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht; Datenbankabfrage; Stand: 01/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Datenbankabfrage; Stand: 01/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
6. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. Facts Views Vis Obgyn 2013; 5(3): 179-186.
7. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2021; 162(2): 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>.
8. Legge F, Restaino S, Leone L et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. Int J Gynecol Cancer 2020; 30(2): 193-200. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000822>.
9. Timmerman S, Van Rompuy AS, Van Gorp T et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. Gynecol Oncol 2020; 157(1): 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.019>.

10. Pauly N, Baert T, Schmutzler R et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. Arch Gynecol Obstet 2021; 304(4): 975-984. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06006-w>.
11. Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C et al. Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2024; 34(5): 659-666. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-005165>.
12. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. Gynecol Oncol 2022; 165(2): 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.024>.
13. Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D et al. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study. Eur J Cancer 2016; 69: 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.033>.
14. Parker JE, Miller DS, Lee J et al. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. Gynecol Oncol Rep 2020; 34: 100620. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100620>.
15. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol 2018; 29(5): 1180-1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>.
16. Berg HF, Engerud H, Myrvold M et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. Br J Cancer 2023; 128(4): 647-655. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02063-3>.
17. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. ESMO Open 2019; 4(2): e000474. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000474>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2023); Stand: 17. August 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2023.xlsx.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-86>.

20. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2022 [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
21. DocCheck. DocCheck Flexikon; Serumkreatinin [online]. 2024 [Zugriff: 20.12.2024]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
22. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
23. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021; Stand: 27. März 2023 [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
24. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 01/2023 [online]. 2023 [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/8a8dccda-8526-496a-b1b3-cdd50c350203.pdf>.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Stand: 1. Quartal 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.