

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10623 Berlin

23. April 2024

**Stellungnahme zur  
erneuten Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Dostarlimab**

**(primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom  
mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)**

**veröffentlicht am 2. April 2024**

**Vorgangsnummer 2024-01-01-D-996**

**IQWiG Bericht Nr. 1756**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab (Jemperli®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Dostarlimab (Jemperli®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Dostarlimab ist ein PD-1-Inhibitor und zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), für die eine systemische Therapie infrage kommt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Dostarlimab**

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Carboplatin / Paclitaxel	erheblich	Hinweis	FIGO III	geringer	Anhaltspunkt
				FIGO IV	erheblich	Hinweis

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entsprach dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist RUBY, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. RUBY schloss 494 Patientinnen mit dieser Indikation ein. Basis des Dossiers ist die zulassungskonforme Population von 118 Patientinnen mit DNS-Reparaturdefekt, identifiziert als dMMR/MSI-H.
- Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,28 bzw. 0,30.
- Das Spektrum der Nebenwirkungen ist substanzklassenspezifisch.
- Die vom IQWiG vorgeschlagene, separate Bewertung der 24 Patientinnen im initialen Stadium FIGO III erscheint aufgrund der geringen Zahl nicht sinnvoll, und entspricht nicht dem klinischen Vorgehen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dostarlimab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel ist in kurzer Zeit zum Therapiestandard bei Patientinnen in dieser Indikation mit Nachweis von dMMR/MSI-H geworden.

## 2. Einleitung

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Malignome des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) neu diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.

## 3. Stand des Wissens

Bisheriger Behandlungsstandard in der Erstlinie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms war die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m<sup>2</sup>) (TC) 6x alle 3 Wochen. Dieser Standard wurde durch die Phase-III-Studie GOG 209 etabliert. In dieser

Studie war Carboplatin / Paclitaxel dem bis dahin geltenden Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (TAP) nicht unterlegen, aber mit signifikant geringerer Toxizität belastet. Die S3-Leitlinie „Endometriumkarzinom 2022“ empfiehlt Carboplatin AUC 6 [2]. Im Hintergrundtext wird die Carboplatin-Dosis mit AUC 5 bis 6 beschrieben.

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein [3]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Defekten der homologen DNS-Rekombination. Diese werden bei etwa 30% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose nachgewiesen [4].

Dostarlimab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. In der EU führte der Nachweis von nachhaltigen Remissionen im August 2021 zur Zulassung von Dostarlimab bei Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie [5].

Daten zur Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel bei Patientinnen mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und MSI-H/dMMR**

Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
RUBY [6]	primär fortgeschritten oder rezidiviert, keine systemische Vortherapie, dMMR/MSI-H	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab	118	61,5 vs 71,7 0,63 <sup>7</sup> n. s. <sup>8</sup>	72,3 vs 35,8 <sup>6</sup> 0,28 <sup>7</sup> p < 0,0001	36,9 vs 13,2 0,3 p = 0,0033

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> ORR – Ansprechrate (Prüfarzt); <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Ereignisrate (Prüfarzt); <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;

Dostarlimab wurde im Juli 2023 von der FDA und im Oktober 2023 in der EU in dieser Indikation zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT und der Kontrollarm der Zulassungsstudie.

##### 4.2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie RUBY. Diese nahm alle Patientinnen primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom auf. Entsprechend der Zulassung beschränkt sich die frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit dMMR/MSI-H.

Primäre Endpunkte von RUBY waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 28. 9. 2022, eine zweite Interimsanalyse am 22. 9. 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie führte zur signifikanten Senkung der Gesamtmortalität. Die Darstellung im Dossier führt die Zahl der Ereignisse auf. In der Kaplan-Meyer-Analyse liegt die Überlebensrate nach 24 Monaten im Dostarlimab-Arm bei 83,3%, im Placebo-Arm bei 58,7% [6].

Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen zum Datenschnitt noch nicht erreicht.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war koprimärer Endpunkt von RUBY. Auch hier führte die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie zur signifikanten Verbesserung. Die Darstellung im Dossier führt die Zahl der Ereignisse auf. In der Kaplan-Meyer-Analyse liegt die PFÜ-Rate nach 24 Monaten im Dostarlimab-Arm bei 61,4%, im Placebo-Arm bei 15,7% [6].

###### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer**

Die Remissionsrate lag unter Dostarlimab höher als in der Kontrolle, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

###### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-EN24 erhoben. Hierbei zeigte sich für den Endpunkt soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dostarlimab.

###### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Dostarlimab mit 70,5% höher als im Placebo-Arm mit 59,8%. Publierte Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [6]**

Side Effect	Dostarlimab (n = 241)	Placebo (n=246)
Fatigue	125 (51.9)	134 (54.5)
Alopecia	129 (53.5)	123 (50.0)
Nausea	130 (53.9)	113 (45.9)
Peripheral neuropathy	106 (44.0)	101 (41.1)

Anemia	91 (37.8)	104 (42.3)
Arthralgia	86 (35.7)	86 (35.0)
Constipation	83 (34.4)	88 (35.8)
Diarrhea	75 (31.1)	71 (28.9)
Myalgia	63 (26.1)	68 (27.6)
Hypomagnesemia	52 (21.6)	70 (28.5)
Peripheral sensory neuropathy	51 (21.2)	47 (19.1)
Decreased appetite	52 (21.6)	43 (17.5)
Dyspnea	44 (18.3)	50 (20.3)
Rash	55 (22.8)	34 (13.8)
Grade $\geq 3$ events occurring in $>5\%$ of patients in either group		
Anemia	36 (14.9)	40 (16.3)
Neutropenia	23 (9.5)	23 (9.3)
Neutrophil count decreased	20 (8.3)	34 (13.8)
Lymphocyte count decreased	13 (5.4)	18 (7.3)
White-cell count decreased	16 (6.6)	13 (5.3)
Hypertension	17 (7.1)	8 (3.3)
Pulmonary embolism	12 (5.0)	12 (4.9)
Hypokalemia	12 (5.0)	9 (3.7)
Serious events occurring in $>2\%$ of patients in either group		
Sepsis	8 (3.3)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	6 (2.5)	5 (2.0)
Pyrexia	6 (2.5)	2 (0.8)
Dyspnea	5 (2.1)	1 (0.4)
Muscular weakness	5 (2.1)	1 (0.4)
Anemia	3 (1.2)	6 (2.4)
Asthenia	2 (0.8)	6 (2.4)
Urinary tract infection	3 (1.2)	5 (2.0)

Häufiger unter Dostarlimab traten die immunvermittelten Nebenwirkungen Hypothyreose (11,2%), Exanthem (Rash, 6,6%) und Anstieg der Transaminasen (5,8%) auf. In der Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Dostarlimab-Arm bei 17,4%, im Placebo-Arm bei 9,3%.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Analyse ergab eine Effektmodifikation auf der Basis des initialen Krankheitsstadiums. Auf der Basis dieses Ergebnisses schlägt der IQWiG-Bericht die Bildung einer eigenen Subgruppe für Patientinnen im Stadium FIGO III vor. Diese Subgruppe enthält 24 Patientinnen. Die getrennte Bewertung dieser kleinen Subgruppe erscheint nicht sinnvoll und entspricht nicht der klinischen Einordnung dieser Patientinnen.

## 5. Kombinationstherapie

Dostarlimab wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt.

## 6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Dostarlimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1      Dostarlimab:                      4

## 7. Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit bei Karzinomen mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H). Diese wurde beim Endometriumkarzinom zuerst bei Patientinnen mit Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie gezeigt. Allerdings war die Zulassungsstudie einarmig und eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Jetzt liegen die Daten der Standard-verändernden Studie RUBY vor. Sie zeigen bereits nach relativ kurzer Nachbeobachtungszeit eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

### Patientinnenpopulation: dMMR/MSI-H versus pMMR/MSS

Der Unterschied zugunsten von Dostarlimab ist sehr deutlich und führt zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose der betroffenen Patientinnen. Allerdings zeigen die Auswertungen auch einen Vorteil bei Patienten mit pMMR/MSS, also ohne DNS-Reparaturdefekt. Die projizierte Kaplan-Meier-Analyse zeigt nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 28,4% im Dostarlimab- und von 18,8% im Placebo-Arm (HR 0,76, KI 0,59-0,98). Hier müssen andere Biomarker identifiziert werden, die weitere Patientinnen in dieser Population identifizieren, die von der Immuntherapie profitieren.

### Weitere Subgruppen

Die vom IQWiG eingesetzte Methodik hat eine Interaktion durch den Parameter „FIGO III“ identifiziert. Der Effekt ist biologisch nicht plausibel, da wir auch in früheren Krankheitsstadien von einem Effekt der Immuntherapie ausgehen, siehe die Ergebnisse von adjuvanter und neoadjuvanter Therapie beim Melanom und beim NSCLC. Die hier identifizierte Subgruppe enthält insgesamt 24 Patientinnen. Das ist zu wenig für eine stabile Bewertung. Klinisch werden diese Patientinnen als gleichermaßen „at risk“ wie Patientinnen im Stadium FIGO IV eingeschätzt werden.

### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind substanzklassenspezifisch. In RUBY wurden keine neuen Phänomene identifiziert.

Dostarlimab ist jetzt in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms angekommen. Die Kombination Dostarlimab / Carboplatin / Paclitaxel ist zum Standard geworden.

## 8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, 2022, AWMF-Registernummer 032/034-OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Aktualisierung in Vorbereitung
3. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI:
4. Green AK, Feinberg J, Makker V: A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. ASCO Educational Book 40:1-7, 2020. DOI: [10.1200/EDBK\\_280503](https://doi.org/10.1200/EDBK_280503)
5. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. JAMA Oncology 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
6. Mirza MA, Chase DM, Slomovitz BM et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2145-2158, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216334](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Günter Emons (Göttingen, DGGG, Leitlinienprogramm Onkologie), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow).*