

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Oktober 2021

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

Dostarlimab (Endometriumkarzinom)

veröffentlicht am 15. September 2021

Vorgangsnummer 2021-06-15-D-699

IQWiG Bericht Nr. 1199

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Dostarlimab (Jemperli®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Endometriumkarzinom. Dostarlimab ist ein PD-1-Inhibitor und zugelassen für die Behandlung von 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. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	nicht quantifizierbar, der Effektgröße nach erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist GARNET, eine offene Phase-I-Studie.
- Dostarlimab führte zu einer Remissionsrate von 37% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 5,6 Monaten. Die Progressionsrate nach 8 Monaten ist sehr niedrig. Der Median der Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht.
- Das Spektrum der Nebenwirkungen ist substanzklassenspezifisch.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dostarlimab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Aufgrund der neuesten Entwicklungen in der Molekularpathologie hat sich das Verständnis zur Tumorbio-logie beim Endometriumkarzinom erheblich verändert. Beim rezidivierten Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie besteht ein sehr großer und bisher ungedeckter Bedarf an medika-mentöse Therapien, da die aktuell eingesetzten Systemtherapien in ihrer Wirksamkeit sehr limitiert sind. Mit Dostarlimab steht nun der erste Immuncheckpoint-Inhibitor in dieser Indikation bei Nachweis von MSI-H/dMMR zur Verfügung. Die Ergebnisse von Dostarlimab liegen weit über denen der bisherigen Therapiemöglichkeiten.

Mangels direkt vergleichender Daten ist der Nutzen von Dostarlimab schwer quantifizierbar, da die Stu-dien, auf denen die aktuellen medikamentösen Standardtherapien, inklusive den Chemotherapien, ohne die Erkenntnisse der MSI-Testung erfolgten. Die üblicherweise indizierten, medikamentösen Therapien (u.a. Doxorubicin) zeigen in den Phase-III Studien sehr mäßige Effektivität in der Gesamtpopulation des Endometriumkarzinoms (inklusive MSI-L/pMMR sowie MSI-H/dMMR). In der aktuellen Europäischen Leitlinie /ESGO/ESTREL) wird die Testung zwecks Optimierung der Therapieentscheidung bei Patien-tinnen mit Endometriumkarzinom eingefordert (ESGO/ESMO/ESTRO), die deutsche S3-Leitlinie wird dies in ihrer Aktualisierung (Erscheinungstermin im Januar 2022) ebenfalls als Standard deklarieren.

2. Einleitung

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen 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

Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III/IV) sind die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder die alleinige zytostatische Therapie [2, 3]. Bei Nichtansprechen oder im Rezidiv gibt es derzeit keine allgemeingültige Behandlung. Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Eine der Optionen ist die systemische Chemotherapie bei Patientinnen, die keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind. Die Remissionsrate für die Monotherapie (Alkylanzien, Platinderivate, Taxane u. a.) liegen zwischen 0 und 37%, die mediane Gesamtüberlebenszeit <12 Monaten [2]. Eine retrospektive Analyse von 216 Patientinnen hatte gezeigt, dass die Sequenz Platin/Taxan nach Platin/Taxan wirksamer war als Platin/Taxan nach Anthrazyklin/Platin oder Anthrazyklin/Platin nach Platin/Taxan [4]. Somit ist die beste Wirkung noch von einer Platin/Taxankombination zu erwarten.

Bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren kann eine palliative endokrine Therapie eingesetzt werden. Eingesetzt werden hoch dosiertes Medroxyprogesteronacetat (derzeit aufgrund eines Lieferengpasses nicht verfügbar), Megestrolacetat oder Tamoxifen. In einer Metaanalyse von 39 Studien lag die Ansprechrate in klinischen Studien bei 20,4%, in Beobachtungsstudien bei 25,3%, und in der Zweitlinientherapie bei 18,5%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2,8 – 2,9 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 9,2 und 12,2 Monaten.

Aufgrund der neuesten Entwicklungen in der Molekularpathologie hat sich das Verständnis zur Tumorbio­logie beim Endometriumkarzinom erheblich verändert. Hierbei zeigen sich erhebliche Unterschiede in der Tumorbio­logie und dem Therapienansprechen der unterschiedlich Tumortypen, wobei die klassische histologische Typisierung in den Hintergrund gerät.

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 [5]. 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 und in 13-30% beim rezidierten/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nachgewiesen [6]. Die Inzidenz ist abhängig von der Histologie und dem Grading [7].

Der Nachweis von nachhaltigen Remissionen bei vorbehandelten Patient*innen mit MSI-H führte 2017 zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA im Rahmen einer „tumoragnostischen“ Indikation. In Deutschland erfolgte der Einsatz im Off-Label-Use, bis zur Zulassung von Dostarlimab.

Dostarlimab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper.

Daten zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit rezidiertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Patient*innen mit MSI-H/dMMR, rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom

Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴
Marabelle, 2019 [8, 9]	≥1 Vortherapie	-	Pembrolizumab	49	57 ⁵	25,7	n. e. ⁶
Antill, 2021 [10]	≥1 Vortherapie	-	Avelumab	35	47	8,3	n. e.
Oaknin, 2020 [11]	≥1 Vortherapie	-	Dostarlimab	129	37,2	5,6	n. e.

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für neue Therapie; ⁶ n. e. – Median nicht erreicht;

Die Daten zu Dostarlimab in der Erstlinientherapie führte im April 2021 zur Zulassung für die EU, im August 2021 zur Zulassung durch die FDA.

4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt, unter Berücksichtigung von Platin-basierter Retherapie und Doxorubicin. In der Versorgung gehören hierzu auch Paclitaxel sowie die endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist GARNET, eine internationale, offene Phase I-Dosiseskala-tionsstudie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier war der 1. März 2020.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei etwa 70%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 5,6 Monaten. Bemerkenswert ist die niedrige Progressionsrate nach 8 Monaten. Hier deutet sich ein Plateau bei etwa 40% an.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L-VAS erhoben. Hier zeigte sich eine Stabilität bei vielen Patient*innen mit nachfolgend langsamer Verschlechterung.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 48,1%. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade unter Dostarlimab waren Asthenie, Diarrhoe, Fatigue und Übelkeit. Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen lag bei den publizierten Daten bei 23,1%. Am häufigsten waren Diarrhoe und Hypothyreose, die aber insgesamt gut beherscherbar und behandelbar waren.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Ein ausführlicher Bericht wurde aufgrund methodischer Einwände nicht erstellt.

5. 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 [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Dostarlimab: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Immuneckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit bei Karzinomen mit DNA-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H).

Da jedoch die soliden Tumore, bei denen diese Marker dMMR/MSI-H nachgewiesen werden, sehr heterogen sind, ist eine generelle Bewertung schwierig. Hier hat sich die EMA auch anders als die FDA entschieden. Letztere hatte 2017 eine „tumoragnostische“ Zulassung für Pembrolizumab erteilt.

Da für die Mehrzahl der Tumorentitäten mit dMMR/MSI-H weitere Optionen für eine wirksame, systemische Therapie bestehen, ist die Forderung nach vergleichenden Studien sowohl für die Zulassung, für die Nutzenbewertung als auch für Leitlinien-Empfehlungen nachvollziehbar.

Beim Endometriumkarzinom stößt diese Methodik allerdings an ihre Grenzen und hat jetzt auch zur Adaptation der Leitlinien geführt [14]. Beim rezidiviertem/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom gibt es keinen Therapiestandard nach platinhaltiger Chemotherapie. Die Möglichkeiten der zytostatischen und der endokrinen Therapie sind sehr beschränkt und wenig effektiv mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen insbesondere der Chemotherapie. Remissionsraten liegen bei nur bis zu 20%, das mediane progressionsfreie Überleben liegt <3 Monate. Hier besteht ein hoher ungedeckter, medizinischer Bedarf.

Im Jahr 2015 wäre die Initiierung randomisierter Studien beim rezidiviertem/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit Nachweis von dMMR/MSI-H zum Vergleich von Immuncheckpoint-Inhibitoren vs Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes sinnvoll gewesen.

Jetzt sind solche Studien nicht mehr möglich und ethisch auch nicht vertretbar. Die Remissionsraten der Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen weit oberhalb den publizierten Remissionsraten anderer Arzneimittel. Wichtiger ist allerdings die Beobachtung einer Gruppe von Patientinnen, die unter Immuncheckpoint-Inhibitor eine stabile Remission erreichen. Unter Dostarlimab liegt die Rate bei etwa 40%. Die Überlebensrate nach 12 Monaten beträgt etwa 70%. Der pharmazeutische Unternehmer hat große Anstrengungen unternommen, mit indirekten Vergleichen die Unterschiede zur bisherigen Therapie zu charakterisieren.

Die Nebenwirkungen von Dostarlimab sind substanzklassenspezifisch.

Mit Dostarlimab steht jetzt der erste Immuncheckpoint-Inhibitor zur Therapie des rezidiviertem/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit MSI-H/dMMR nach platinhaltiger Chemotherapie zur Verfügung. Der Nutzen ist aus klinischer Sicht sehr deutlich. Mangels direkt vergleichender Daten ist der Unterschied zur bisherigen Therapie nicht quantifizierbar.

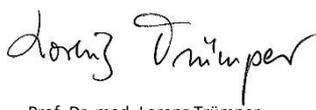
7. Literatur

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, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf 5.10.21).
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol 38:3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
4. Nagao S, Nishio S, Okada S et al.: What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SSG012/GOTIC004/Intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 76:335-342, 2015. DOI: [10.1007/s00280-015-2793-9](https://doi.org/10.1007/s00280-015-2793-9),
5. 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:
6. 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)
7. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 357:409-413, 2017. DOI:
8. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 38:1-10, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)
9. Malley DO, Marabelle A, De Jesus-Acosta A et al.: Pembrolizumab in patients with MSI-H advanced endometrial cancer from the KEYNOTE-158 study. Annals of Oncology 30 Suppl5: v425-v426, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz250.052](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz250.052)
10. Antill Y, Kok PS, Robledo K et al.: Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer 9:e002255, 2021. DOI: [10.1136/jitc-2020-002255](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002255)

11. 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)
12. Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
14. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al.: ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 31:12-39, 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Matthias Beckmann (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik) und Prof. Dr. Günter Emons (Universitätsklinik Göttingen, Universitätsfrauenklinik, Translationale Gynäkologie, Göttingen) für das Leitlinienprogramm Onkologie, PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), 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 (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) und Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehoul
Vorsitzender

Mit freundlichen Grüßen