

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. Juni 2025

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

Dostarlimab

**(primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom,
Erstlinientherapie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel)**

veröffentlicht am 15. Mai 2025

Vorgangsnummer 2025-02-15-15-D-1155

IQWiG Bericht Nr. 2008

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. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Dostarlimab (Jemperli®) ergänzt das Verfahren 2024-01-01-D-996, ebenfalls beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. Dostarlimab ist ein PD-L1-Inhibitor und wurde bereits in der Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bewertet. Jetzt wurde die Zulassung erweitert auf die Gesamtindikation, d. h. um die Population der Patientinnen ohne DNS-Mismatch-Reparatur-Defizienz (pMMR). 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

G-BA		pU		IQWiG	
Population	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
pMMR	Carboplatin / Paclitaxel + Durvalumab, gefolgt von Durvalumab / Olaparib	gering	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf. Zwischenzeitlich wurde auch Pembrolizumab in der erweiterten Indikation ohne Restriktion nach dem MMR-Status zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist RUBY, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrlierte Phase-III-Studie. Bewertet hier die Subpopulation der Patientinnen mit pMMR.
- Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel / Dostarlimab führte gegenüber Carboplatin / Paclitaxel zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Sie führte auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten, dieser Effekt war statistisch nicht signifikant.
- Im Dossier des pU scheint eine vollständige und aktuelle Auflistung der Folgetherapien im Progress zu fehlen.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Dostarlimab signifikant gesteigert. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil von Dostarlimab.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dostarlimab auf der Basis der gesamten Zulassungsstudie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Kombinationschemotherapie verbessert die Prognose auch bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms und pMMR.

Daten zum direkten Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) liegen nicht vor.

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

Der Standard beim primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinom oder im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise durch den Nachweis der Wirksamkeit neuer Arzneimittel deutlich verändert und erweitert.

Grundsätzlich ist die Operation eine Option. Die S3 Leitlinie empfiehlt diese Option mit einer ‚kann‘-Empfehlung, wenn die komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar erscheint und es keine Hinweise auf Fernmetastasen gibt [2].

Früherer Standard der systemischen Therapie für alle Chemotherapie-geeigneten Patientinnen war die alleinige Gabe von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 m²) (TC) 6x alle 3 Wochen [3]. Die Wirksamkeit wird durch die Kombination mit unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren signifikant gesteigert [4-7], bei pMMR-Patientinnen auch durch die Kombination eines CPI mit Olaparib [5].

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

Tabelle 2: Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel

Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Dossier [4]	primär fortgeschritten oder rezidiert, Erstlinientherapie,	Carboplatin / Paclitaxel + Placebo	Carboplatin / Paclitaxel + Dostarlimab gefolgt von Erhaltung mit Dostarlimab	494			28,2 vs 44,6 ⁸ 0,69 p = 0,0039
Dossier [4]	pMMR			376		7,9 vs 9,9 0,76 ⁷ p = 0,0177	27,0 vs 34,0 0,79 (0,62–1,044) p = 0,0986
	dMMR			118	61,5 vs 71,7 0,63 n. s. ⁸	7,7 vs n.e. ⁶ 0,28 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,3 p = 0,0033

¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Dostarlimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der frühere Standard in der Therapie dieser Patientinnen war die Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Nach den Zulassungen von Durvalumab und Pembrolizumab hat sich der Standard geändert. Wir halten einen Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren und bei pMMR-Patientinnen mit Olaparib für sinnvoll.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie RUBY. Diese nahm alle Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom auf. In diesem Verfahren beschränkt sich die frühe Nutzenbewertung auf die Population der Patientinnen mit pMMR/MSS.

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 Peer-Review-Journals publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der koprimären Endpunkte von RUBY.

Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Chemotherapie und die Erhaltungstherapie führten zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7,0 Monate und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten um 12,0 %. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen. Durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren im Rezidiv kann der Einfluss von Dostarlimab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der koprimären Endpunkt von RUBY. Dostarlimab führte zur signifikanten Verbesserung (HR 0,76; Median 2 Monate). Der Effekt von Dostarlimab ist nachhaltig.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate wird im Dossier nicht aufgeführt.

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 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 [4]

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 ≥ 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 relativ kurz. Er fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.

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 Society (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 [9].

ESMO-MCBS v1.1 Dostarlimab Gesamtstudienpopulation 4

7. Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit beim Endometriumkarzinom. Initial wurde diese Beobachtung auf Karzinome mit DNS-Reparaturdefekten, z. B. definiert durch Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), beschränkt. Später wurde deutlich, dass auch Pat. mit intakter DNS-Reparatur (pMMR) von Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren. Verstärkt werden kann dieser Effekt durch den PARP-Inhibitor Olaparib.

Die hier vorliegende Nutzenbewertung von Dostarlimab bei Patientinnen mit pMMR/MSS ergänzt die vorherige Bewertung von Patientinnen mit dMMR/MSI-H.

Zusammenfassend zeigt sich auch bei Patientinnen mit pMMR/MSS ein Vorteil zugunsten von Dostarlimab aufgrund einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und aufgrund einer deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die hierbei erreichte Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten mit einem um 12% höher liegenden Plaqueau ist klinisch relevant.

Die zwischenzeitlich vom G-BA bewerteten Daten zu Pembrolizumab in dieser Indikation unterstützen die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Endometriumkarzinom.

Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Kombinationschemotherapie verbessert die Prognose auch bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms und pMMR.

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, 2024. [032-034OLI_S3_Endometriumkarzinom_2024-07.pdf](#)

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
4. 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)
5. Westin SN, Moore K, Chon HS et al.: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Pembrolizumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42:283-299, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02132](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132)
6. Colombo N, Biagioli E, Harano K et al.: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:1135-1146, 2024. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00334-6)
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388:2159-2170, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312)
8. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. Nat Med Mar 5, 2025. DOI: [10.1038/s41591-025-03566-1](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03566-1)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sara Brucker (Universitätsklinikum Tübingen, Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Tübingen), 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), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.